

Aus der Klinik für Chirurgie I
des Klinikums Ingolstadt
Prof. Dr. med. M., M. Linder
Krumenauerstrasse 25, 85049 Ingolstadt

Vergleichende Studie zur Therapie der hyperthyreoten
Schilddrüsenerkrankung – Operation
versus Radiojodtherapie

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig–Maximilians–Universität zu München

Vorgelegt von
Andreas Wonsak

aus
Lübeck

2003

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Linder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hahn

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 04. 2003

Meinen Eltern Sylvia und Helmut

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	
1.1 Grundlagen der hyperthyreoten Stoffwechselerkrankung	6
1.1.1 Definition, Ursachen, Klinik und Diagnostik	6
1.2. Behandlung der HSE	15
1.2.1. Medikamentöse Therapie	16
1.2.2. Operation	17
1.2.3. Radiojodtherapie	18
2. Material und Methoden	21
2.1. Der operierte Patient	21
2.1.1. Datenaquisition und Aufbau des Fragebogens	21
2.1.2. Indikation und Voraussetzung für die operative Behandlung	22
2.1.3. Prä-, intra- und postoperatives Vorgehen	22
2.2. Der Patient mit einer Radiojodtherapie (RJT)	25
2.2.1. Datenaquisition und Dokumentation	25
2.2.2. Indikation, Voraussetzung und Kontraindikation der RJT	26
2.2.3. Prä-, intra- und postthrapeutisches Vorgehen	27
2.3. Auswertung	29
3. Einzelergebnisse	30
3.1. Indikation und Anzahl der Operationen	30
3.2. Indikation und Anzahl der radiojodtherapierten Patienten	31
3.3. Altersverteilung der operierten Patienten	32
3.4. Altersverteilung der radiojodtherapierten Patienten	33
3.5. Präoperative Medikation	34
3.6. Medikamentöse Vorbehandlung bei Radiojodtherapie	35
3.7. Stoffwechsellage bei RJT autonomer Adenome	36
3.8. Prätherapeutische Stoffwechsellage bei RJT des M. Basedows	37
3.9. Prätherapeutische Stoffwechsellage bei RJT der disseminierten Schilddrüsenautonomie	38
3.10. Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Operation	39
3.11. Operationsarten	40
3.12. Stationärer Aufenthalt in Tagen bei der Radiojotherapie	41

3.13.	Stationärer Aufenthalt in Tagen bei den operierten Patienten	42
3.14.	Kurzfristige nach Operation aufgetretene Komplikationen	43
3.15.	Postoperative Schilddrüsenfunktion nach zwei Jahren	45
3.16.	Schilddrüsenfunktion zwei Jahre nach Radiojodtherapie	46
3.17.	Bildliche Diagnostik vor Radiojodtherapie	47
3.18.	Bildliche Befundkontrolle nach Radiojodtherapie	48
3.19.	Bildliche Dokumentation des präoperativen Befundes	49
3.20.	Bildliche Dokumentation des postoperativen befundes	50
4.	Diskussion	51
4.1.	Indikation und Lebensalter	51
4.2.	Voraussetzungen für die Operation und die Radiojodtherapie	52
4.3.	Operationsformen und Komplikationen	53
4.4.	Strahlenrisiko und Komplikationen der Radiojodtherapie	56
4.5.	Schilddrüsenfunktion nach Operation und Radiojodtherapie	68
4.6.	Stationäre Aufenthaltsdauer für die RJT und Operation	60
4.7.	Kostenvergleich für die Radiojodtherapie und der Operation	62
5.	Zusammenfassung	63
5.1.	Behandlungsalgorithmus für die Immunhyperthyreose	65
5.2.	Behandlungsalgorithmus für die autonome Thyreopathie	66
6.	Literatur	67
7.	Danksagung	73
8.	Lebenslauf	74

1. Einleitung

In diesem Kapitel werden anhand einer Literaturübersicht bisherige Erkenntnisse über die funktionellen Schilddrüsenerkrankungen dargestellt. Besondere Aufmerksamkeit sollen dabei die zugrunde liegenden pathophysiologischen Zusammenhänge erhalten.

1.1. Grundlagen der hyperthyreoten Stoffwechselerkrankung

Die hyperthyreote Stoffwechselerkrankung (HSE) zeigt sich in unterschiedlicher Ätiologie und klinischer Ausprägung. Eine genaue Differenzierung der Schilddrüsenerkrankung ist für die weitere Therapieplanung entscheidend.

1.1.1 Definition, Ursachen, Klinik und Diagnostik

Definition:

Die Hyperthyreose wird definiert durch eine erhöhte Serumkonzentration der Schilddrüsenhormone L-Thyroxin (Tetraiodthyronin/T₄) und L-Trijod-Thyronin (T₃) mit einer gesteigerten Hormonwirkung auf den Stoffwechsel und auf unterschiedliche Organfunktionen (Horn et al., 1999). Es zeigen sich fließende Übergänge zwischen einer normalen Schilddrüsenfunktion und den unterschiedlichen Schweregraden der Hyperthyreose.

Die Einteilung der Schilddrüsenstoffwechsellage erfolgt je nach serologischer Konstellation der Laborwerte. Eine Euthyreose ergibt sich aus einem normalen thyreoideastimulierenden Hormon (TSH) der Hypophyse mit im Normbereich liegenden peripheren freien (f) Hormonen T₃ und T₄. Eine latente bzw. subklinische Hyperthyreose definiert sich durch ein vermindertes TSH, verbunden mit noch normalen fT₃- und fT₄-Werten. Bei Vorliegen einer TSH-Suppression mit gleichzeitig erhöhten peripheren Hormonen spricht man von einer manifesten Hyperthyreose. Die möglichen Symptome und Krankheitszeichen sind vielfältig.

Klinik:

Eine vermehrte Schilddrüsenhormonproduktion führt zu einer Aktivierung von Stoffwechselprozessen und Organsystemen, unter anderem über eine vermehrte Aufnahme von Kohlenhydraten und Aminosäuren in die Zelle (Spelsberg, 2000). So kann es zu Gewichtsverlust, Wärmeintoleranz und teilweise sogar zu Fieber kommen. Die Haut fühlt sich feucht und schwitzig an, hervorgerufen durch eine allgemeine Hyperämisierung. Als Folge einer kardiovaskulären Stimulation ergibt sich eine Sinustachykardie mit Ruhepulsfrequenzen von teilweise über 150 Schlägen pro Minute. Vielfach kommt es zu Tachyarrhythmien und zu erhöhten Blutdruckamplituden, wobei der systolische Druck normal bis gesteigert sein kann, während der diastolische Blutdruck im Zuge eines geringeren peripheren Gefäßwiderstandes eher niedrige Werte annimmt. Gastrointestinal können Symptome einer vermehrten Stuhlfrequenz bis hin zu Durchfällen oder Krämpfen mit spastischer Obstipation beobachtet werden. Die Muskulatur weist einen feinschlägigen Tremor und beschleunigte Eigenreflexe auf. Als Folge des allgemein erhöhten Sympatikonus finden sich teilweise Beschwerden wie Nervosität, Gedankenflucht, Schlaflosigkeit sowie Glanzaugen und ein starrer Blick mit einem retrahierten Oberlid (Horn et al., 1999). Im Alter können sich die klinischen Zeichen erheblich von denen jüngerer Patienten unterscheiden. Oftmals stehen Gewichtsverlust und Inappetenz im Vordergrund. Sekundär zeigen sich häufig eine reduzierte Leistungsreserve sowie Belastungsdyspnoe und Tachykardie. Hautmanifestationen finden sich wie Ödembildungen im Bereich der unteren Extremitäten (Saller, 1999). Eine eher seltene Form der Hyperthyreose ist die thyreotoxische Krise, die mit einer klinischen Exazerbation einhergeht. Das rasch progredient verlaufene Beschwerdebild tritt häufig unerwartet und kurzfristig innerhalb von Stunden oder Tagen auf und stellt einen akut lebensbedrohlichen Zustand dar.

Die Letalität der thyreotoxischen Krise beträgt 20 bis 30 % (Pfannenstiel, 1999). Dabei zeigt sich kein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Schilddrüsenhormonspiegel und der klinischen Symptomatik. Auch nur bei gering erhöhten Hormonwerten können sich schwere Krankheitsbilder ergeben.

Ätiologie:

Die häufigsten Ursachen für eine HSE sind die Immunhyperthyreose vom Typ des M. Basedow und die funktionell relevante Schilddrüsenautonomie. Der Altersmanifestationsgipfel des M. Basedow liegt etwa im dritten und vierten Lebensjahrzehnt, während die Autonomie bevorzugt bei älteren Patienten nach dem 50. Lebensjahr auftritt. Frauen erkranken fünf- bis achtmal häufiger als Männer. Bei Kindern, speziell bei Kleinkindern, ist die HSE selten (Hörmann, 1998).

Der M. Basedow wird heute als Multisystemerkrankung immunogener Genese aufgefaßt (Hintze, 1993). Es zeigen sich thyreoidale und extrathyreoidale Manifestationen. Neben der Schilddrüse sind in absteigender Häufigkeit das Retroorbitalgewebe durch eine endokrine Orbitopathie, die Prätibialregion durch ein Myxödem sowie die Akren im Bereich von Händen und Füßen im Sinne einer Akropathie betroffen. Allen gemeinsam ist eine lymphozytäre Infiltration des Zielgewebes (Pfannenstiel, 1999). Pathogenetisch zeigt sich ein Stimulationseffekt von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TSH-R-AK) auf den TSH-Rezeptor der Schilddrüsenzelle. Die TSH-R-AK werden T-Zell-abhängig (Uchimura, 2002) durch spezifische B-Lymphozyten in der Schilddrüse produziert (Spelsberg, 2000). Die beteiligten intrazellulären Signalwege sind die gleichen, wie bei der physiologischen Rezeptorstimulation durch TSH. Es kommt zu einer Aktivierung der Schilddrüsenzelle mit dem klinischen Bild der Hyperthyreose (Schumm-Draeger, 1999). In 90 % der Fälle findet sich eine überwiegend schmerzlose (Chao, 2002), thyreoidale Wachstumsstimulation mit konsekutiver Schilddrüsenvergrößerung, der

sogenannten Struma. Der unkontrollierten Immunstimulation liegt eine komplexen Störung des Immunsystems zugrunde. Genetische und exogene Faktoren scheinen dabei von erheblichem Einfluß zu sein. Schon 1993 konnte die Arbeitsgruppe von Luo die Formation von TSH-Rezeptor-kreuzreaktiven Antikörpern im Tierversuch nachweisen. Bei der Immunisierung gegen *Yersinia enterocolica* kam es zu einem Zusammenbruch der Selbsttoleranz für den TSH-Rezeptor und führte gegen diesen einen zielgerichteten Autoimmunprozeß in Gang. Neben den TSH-R-AK sind häufig auch weitere Autoantikörper im Serum meßbar erhöht (TPO-AK, Tg-AK). Diese Antikörper spielen jedoch keine spezifische Rolle, es handelt sich nach aller Wahrscheinlichkeit um immunologische Epiphänomene (Pfannenstiel, 1999). Neben den allgemeinen Symptomen der Hyperthyreose zeigen sich bei dem M. Basedow weitere klinische Manifestationen, wie eine diffus vergrößerte und derbe Struma, meist verbunden mit einer Hypervaskularisation. In schweren Fällen ist eine sogenannte "schwirrende Struma" mit auskultierbarem Blutströmungsgeräusch zu beobachten (Horn, 1999).

In einer Häufigkeit von 60 % kommt es bei den Patienten zur Ausbildung einer endokrinen Orbitopathie sowie in ca. 50 % zu einem prätibialen Myxödem. In einigen Fällen zeigt sich eine asymptomatische Periostitis der Hand- und Fußknochen vor allem im Bereich der mittleren Schaft- und Diaphysenanteile der Metakarpal- und Phalangealknochen.

Von der Pathogenese und Klinik her lassen sich die immunogenen von den autonomen Formen der HSE unterscheiden.

Die Glandula thyreoidea besteht aus unterschiedlich differenzierten Thyreozyten mit heterogenen Wachstumseigenschaften und unterschiedlicher TSH-Abhängigkeit. Somit wird gewährleistet, daß einige Follikel auch bei kompletter Abwesenheit von TSH noch gewisse Hormonmengen produzieren können. Mit Autonomie wird die Unabhängigkeit des Schilddrüsengewebes von Wachstum und Hormonproduktion vom übergeordneten hypothalamisch-hypophysären Regelkreis bezeichnet (Holzapfel, 2000).

Dabei kann zum einen die Autonomie von einzelnen disseminiert in der Schilddrüse verteilten Zellen ausgehen, zum anderen können auch benigne Adenome uni- und multifokal vorhanden sein. Die funktionell relevante Schilddrüsenautonomie erhält erst dann eine pathologische Bedeutung, wenn die Zahl autonomer Zellen sich soweit vergrößert, daß eine Hyperthyreose vorliegt oder klinisch droht, manifest zu werden (Horn, 1999).

Pathogenetisch liegt bei der Schilddrüsenautonomie in 80 % der Fälle eine Mutation des humanen TSH-Rezeptors und der G-Proteine vor. Durch eine TSH-unabhängige Reaktion erfolgt eine Aktivierung des Rezeptors bzw. des in der Signalkette unmittelbar nachgeschalteten GS alpha- Proteins und der Adenylatzyklase (Hörmann, 1998). Das Auftreten von Autonomien scheint durch einen bestehenden Jodmangel begünstigt zu werden, da sie in Ländern mit ausreichender Jodversorgung selten anzutreffen sind (Laurberg, 1991). Jodmangel stimuliert die Proliferation von Schilddrüsenzellen (Adenome) und fördert das Auftreten somatischer Genmutationen (Spelsberg, 2000).

Molekularbiologisch lassen sich diese benignen Proliferationen auf mit dem Alter zunehmende chromosomale Alterationen und eine genomische Instabilität zurückführen (Derwahl, 1998). Dies kann als Ursache angesehen werden, weshalb funktionell relevante Autonomien bei Strumapatienten mit dem Lebensalter an Quantität zunehmen. 75 % der älteren Patienten mit Knotenstrumen haben autonome Areale in der Schilddrüse (Horn, 1999). Je nach klinischer Ausprägung kann eine funktionelle Autonomie einhergehen mit einer latenten oder einer manifesten Hyperthyreose, es kann jedoch auch eine Euthyreose vorliegen. Die entscheidenden Faktoren für das Auftreten einer Hyperthyreose sind die Masse des autonomen Gewebes und die individuelle Jodzufuhr (Buhr, 1995). Das kritische Volumen gibt die Masse autonomen Gewebes an, das bei einer bestimmten Menge an zugeführtem Jod erforderlich ist, um eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellage zu provozieren. Entsprechend kann bei einer Röntgenuntersuchung durch

Applikation von Kontrastmittel, gerade im höheren Patientenalter, eine oft schwer verlaufende Hyperthyreose ausgelöst werden. Eine gesunde Schilddrüse würde bei erhöhter Jodzufuhr mit einer physiologischen Anpassungsreaktion gegenlenken (Markou, 2001). Durch eine Blockade des Jodidtransports, des Wolff–Chaikoff–Effekts, und die Hemmung der Hormonfreisetzung, des Plummer–Effekts, kommt es zu einer temporären Gegenregulation, die ein Abgleiten in erhöhte Hormonspiegel verhindert.

Zu den seltenen Formen von Schilddrüsenerkrankungen, die mit einer Hyperthyreose einhergehen können, gehören die Autoimmunthyreoditis vom Typ des Hashimoto, die subakute Thyreoditis de Quervain, die Post–partum–Thyreoditis sowie die medikamenteninduzierte Thyreoditis (Bogazzi, 2002).

Ihnen allen gemeinsam ist eine passagere Hormonfreisetzung aus destruierten Schilddrüsenfollikeln, hervorgerufen durch entzündliche Prozesse. Diese Form der Hyperthyreose unterscheidet sich grundlegend von einem M. Basedow sowie den autonomen Formen der Schilddrüsenerkrankung, da sie nach der Ausschüttung der Hormonvorräte selbstlimitierend ist und oftmals in eine Hypothyreose übergeht. Eine Indikation für eine Operation oder Radiojodtherapie besteht nicht.

Gleichfalls in diesen Katalog der primär nicht definitiv behandelbaren funktionellen Schilddrüsenerkrankungen fällt die Schwangerschaftshyperthyreose. Hier kommt es zu einer Kreuzreaktivität und Überstimulation des humanen TSH–Rezeptors mit dem Schwangerschaftshormon hCG oder dessen Varianten (Mödl, 1999). Differentialdiagnostisch und im klinischen Alltag häufiger zu beobachten, zeigt sich die überhöhte Zufuhr bzw. die unkontrollierte Einnahme von Schilddrüsenhormonen im Sinne einer Hyperthyreosis factitia. Zuletzt seien die sekundär bedingten Hyperthyreosen erwähnt. Der der Schilddrüse übergeordnete hormonelle Regelkreis findet sich gestört durch eine vermehrte TSH–Ausschüttung, die z. B. von einem

Hypophysentumor ausgehen kann (Horster, 1995). Es kommt zu einer thyreoidalen Stimulation mit einer vermehrten Hormonausschüttung.

Diagnostik der HSE

Anamnestisch soll neben den bekannten klinischen Hyperthyreosesymptomen nach einer familiären Häufung von Schilddrüsenerkrankungen gefragt werden. In der Arbeitsgruppe von Badenhoop et al. konnte für die Immunthyreopathie des M. Basedow eine genetische Prädisposition gezeigt werden (Badenhoop et al., 1999). Fragen über eine rasche oder langsame Krankheitsentwicklung und ob eine Veränderung im Halsbereich –verbunden mit Schluckbeschwerden– wahrgenommen wurde, sind zu stellen. Eine Augenbeteiligung im Sinne einer Orbitopathie kann auf eine bestehende Immunhyperthyreose hinweisen. Nicht zuletzt kann die Anamnese der Medikamenteneinnahme klären, ob eine Schilddrüsenfunktionsstörung bereits besteht bzw. für dessen iatrogene Verursachung verantwortlich ist. Bei der körperlichen Untersuchung ist neben Schilddrüseninspektion und –palpation eine allgemeine Untersuchung des Patienten unbedingt notwendig, da hyperthyreote Schilddrüsenfunktionsstörungen eine multiorganbezogene Pathogenität besitzen (Pfannenstiel, 1999).

Der wichtigste serologische Laborparameter in der Diagnostik der Hyperthyreose ist die Bestimmung des basalen TSH. "Ein normaler TSH-Wert schließt eine Hyperthyreose aus." (Horn, 1999). Jede Erhöhung der freien Schilddrüsenhormone in der Blutzirkulation führt unter der Voraussetzung eines intakten hypothalamisch–hypophysären Regelkreises zu einer TSH-Suppression (Hörmann, 1999). Durch hochsensitive, immunometrische Methoden können noch meßbare TSH-Spiegel von komplett supprimierten TSH-Serumkonzentrationen getrennt werden (Charrie, 1999). Heutzutage entfällt der früher übliche TRH-Test zur Anhebung der TSH-Spiegel.

Bei einer TSH-Suppression kann sowohl eine subklinische, als auch eine klinisch manifeste Hyperthyreose vorliegen. Die für die Therapieentscheidung

wichtige Differenzierung der beiden Formen und Bestätigung der manifesten Hyperthyreose muß durch die ergänzende Analyse der peripheren Schilddrüsenhormone im Serum erfolgen. Die Differentialdiagnose einer immunogenbedingten Hyperthyreose gelingt mit dem Nachweis der serologischen Antikörper (Wallaschofski, 2001). Die Messung sollte am besten zu Beginn der Erkrankung erfolgen, da die Sensitivität der Antikörperbestimmung im Stadium der floriden Immunhyperthyreose am höchsten ist und mit zunehmender Normalisierung der Stoffwechsellage abfällt (Hörmann, 1999). Die Bestimmung der Blutsenkung kann ein differentialdiagnostisches Kriterium zur Abklärung einer de Quervain-Thyreoditis sein (Slatosky, 2000), die auch im Stadium der Hyperthyreose zu finden ist. Um einen klinischen Verlauf beurteilen zu können, sollten weitere Blutwerte wie Glukose, Cholesterin, Leberwerte und alkalische Phosphatase bestimmt werden. Sie dienen der allgemeinen Statuskontrolle des Patienten (Pfannenstiel, 1999).

Die Sonographie der Schilddrüse leistet einen wertvollen Beitrag zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Hyperthyreose (Hegedüs, 2001). Sowohl die Lage als auch das Volumen der Schilddrüse können bestimmt werden. Das Echomuster wird durch die feingewebliche Struktur der Follikel bestimmt. Sonographisch lassen sich diffuse, die ganze Schilddrüse betreffende Erkrankungen von herdförmigen, knotigen Läsionen unterscheiden (Saleh, 2002). Ein echonormales bis echodichtes Grundmuster kann bei vorhandener Hyperthyreose auf eine disseminierte Autonomie hinweisen. Im Gegenzug zeigt sich eine diffuse Echoarmut, verdächtig im Sinne einer bestehenden Immunhyperthyreose. Fokale bzw. multifokale Läsionen mit einer echoreichen oder echogleichen Struktur und einem echoarmen Randsaum können benigne, adenomatöse Veränderungen anzeigen (Gimondo, 1993).

Die Szintigraphie ermöglicht eine Aussage über Funktion und Topographie der Schilddrüse (Ramos, 2002). Die Untersuchung erfolgt als rechnergesteuerte Darstellung mit einem radioaktiv strahlenden Isotop,

standardgemäß mit ^{99m}Tc Technetium–Pertechetat. Entgegen früheren Meinungen, daß Technetium als Anion gleicher Konfiguration wie Jodid demselben Mechanismus der Jodraffung unterliegt (Meng, 1992), müssen nach heutigem Wissensstand noch andere noch nicht genau geklärte Aufnahmeprinzipien des Technetiums in die Schilddrüsenzelle in Betracht gezogen werden (Reiners, 2001). Für die hyperthyreoten Schilddrüsenerkrankungen ergeben sich in der Routinediagnostik gerade im Hinblick auf die Therapieplanung entsprechende Konsequenzen. Bei schlecht speichernden Schilddrüsen oder bei möglicher Schwächung der Strahlung durch überlagertes Gewebe, wie es bei intrathorakalen Strumen zu finden ist, kann eine Aufnahme mit ^{123}J einem Isotop mit höherer Anreicherung, dem Technetium, vorgezogen werden (Dietlein, 1999).

Für die Beurteilung der Schilddrüsenszintigraphie sind Informationen aus der Anamnese, des palpablen Befundes und des Ultraschalls erforderlich. Zu beschreiben sind das Nuklidverteilungsmuster und die Intensität der Speicherung sowie Lokalisation und Größe von Bereichen mit erhöhter oder verminderter Aktivitätsanreicherung. Ein stark erhöhter Schilddrüsen–Technetium–Uptake, verbunden mit einer diffusen Mehranreicherung, findet sich bei M. Basedow und der disseminierten Autonomie. Umschriebene Nuklidkonzentrationen weisen auf eine unifokale oder multifokale Autonomie hin. Eine verminderte oder fehlende Speicherung beschreibt ein sogenanntes kaltes Areal. Alle szintigraphischen Befunde unterliegen der sonographischen Konfrontation, um eine Abklärung über die Funktionsmorphologie zu erzielen (Hörmann, 1999).

Als weiteres Diagnostikum bietet die Punktionszytologie mit hoher Genauigkeit die Möglichkeit, zwischen benignen und malignen Veränderungen zu unterscheiden (Mikosch, 2001), um so die Indikation zur Operation im Einzelfall zu präzisieren. Tastbare, insbesondere solitäre Knoten, daneben aber auch sonographisch suspekte Befunde, sind häufige Indikationen zur Punktionszytologie der Schilddrüse (Hermus, 2000). Durch Kooperation von erfahrenen Punkteuren und Pathologen kann eine Sensitivität und Spezifität

um die 90 % erreicht werden (Spelsberg, 2000). Ein negativer Befund schließt jedoch ein Karzinom mit absoluter Sicherheit nicht aus. Zur weiteren Differenzierung des Punktionsmaterials kann die Immunzytochemie zusätzliche Informationen liefern (Saggiorato, 2001).

Als Kontraindikation für eine Feinnadelpunktion gilt eine allgemeine Antikoagulation des Patienten (Spelsberg, 2000).

1.2. Behandlung der HSE

Für die Therapie der hyperthyreoten Schilddrüsenerkrankung stehen die symptomatische Behandlung mit Thyreostatika und die ablativen Therapieoptionen wie Operation, Radiojodtherapie und Sklerotherapie durch Alkoholinjektion zur Verfügung (Hermus, 1998). Allen gemein ist eine rasche Beseitigung der klinischen Symptome durch eine schnelle, sichere und dauerhafte Normalisierung der Hormonspiegel (Horn, 1999). Grundsätzlich richtet sich die Therapiewahl nach Ätiologie und Prognose der Erkrankung sowie Beschaffenheit der Schilddrüse. Weiterhin sind die lokale Beschwerdesymptomatik und der klinische Zustand des Patienten zu berücksichtigen (Hörmann, 1999).

1.2.1. Medikamentöse Therapie

Eine symptomatische Drosselung der Hormonsynthese kann durch eine reversible thyreostatische Hemmung der Schilddrüsenzellenfunktion erfolgen (Kim, 2001). Thyreostatika hemmen direkt oder indirekt die Synthese oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Sie umfassen drei Wirkstoffgruppen von Medikamenten mit unterschiedlichen Angriffspunkten.

Perchlorat hemmt kompetitiv die Jodaufnahme in die Schilddrüse im Sinne eines Jodinationshemmstoffes, gleichzeitig wird nicht organifiziertes Jod aus der Schilddrüse ausgeschwemmt. Der Einsatz von Perchlorat erfolgt heute nur noch vor geplanter Verabreichung größerer Jodmengen bei bestehendem Verdacht auf eine potentiell relevante Schilddrüsenerkrankung (Meng, 1992). Zur allgemeinen medikamentösen Therapie der Hyperthyreose kommen heute ausschließlich Substanzen vom Thyonamid-Typ (Thiamazol (Methimazol), Carbimazol, Propylthiourazil) zur Anwendung (Pfannenstiel, 1999). Dosisabhängig blockieren sie die Oxidation von Jodid und den Einbau von Jod in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins durch Inhibition der Schilddrüsenperoxidase und sind somit Jodisationshemmstoffe. Die Initialdosis richtet sich nach dem Grad der thyreoidalen Jodversorgung und nach dem Schweregrad der Schilddrüsenfunktionsstörung (Wagner, 1999). Zu den gefürchteten Nebenwirkungen gehört die schwerwiegende, jedoch selten auftretende Agranulozytose (Meyer-Gessner, 1994).

Durch hochdosierte Jodgaben kann eine kurzfristige Blockade der Hormonsynthese und Freisetzung erfolgen (Heymann, 2000). Diese Thyreostase zeigt sich jedoch nur von einer begrenzten Dauer von ca. zwei bis drei Wochen (Markou, 2001).

Lithium wirkt wie Jodid blockierend auf die Freisetzung der Schilddrüsenhormone und die periphere Konversion von T4 zu T3 (Lazarus, 1998). Da jedoch die Toxizitätsgrenze schnell erreicht wird (Horn, 1999), sollte die Anwendung mit einer strengen Indikationsstellung verbunden sein.

1.2.2. Operation

Für die chirurgische Behandlung der funktionell relevanten Schilddrüsenerkrankungen steht eine Vielzahl von verschiedenen Operationstechniken zur Verfügung. Orientierend dafür sind die Ätiologie, die spezifische Schilddrüsenmorphologie sowie der pathologische und funktionelle Befund. Die multifokalen sowie disseminierten Schilddrüsenautonomien sind in ca. 10 % Ursache für die Indikation einer operativen Therapie (Dralle, 1998). Hierfür mögliche Operationsverfahren sind Knotenexzision bzw. -enukleation, die untere oder obere Polresektion, die subtotale Strumektomie mit unterschiedlichen Resten sowie die Hemithyreoidektomie (Wagner, 1999). Ein heutiges chirurgisches Grundprinzip ist das weitestgehende Belassen gesunden Gewebes bei Resektion pathologischer Schilddrüsenstrukturen. Entsprechend ist das Ausmaß der Resektion je nach Befund variabel. Diese chirurgische Vorgehensweise wird als morphologie- und befundgerechte Resektion bezeichnet (CAEK, 1998). Nicht immer kann eine vollständige Resektion funktionell pathologischen Gewebes erfolgen, so daß der Verbleib auch nur geringer Gewebemengen ausreicht, ein Rezidiv zu provozieren (Meng, 2002). Um so mehr ist für ein differenziertes chirurgisches Vorgehen eine präzise präoperative Diagnostik mit Szinti- und Sonographie erforderlich (Holzapfel, 2000). Sie muß definieren, welche spezifische Schilddrüsenerkrankung tatsächlich vorliegt und wie bzw. wo diese das Organ pathologisch verändert (Pickardt, 1991).

Da es sich beim M. Basedow um eine Autoimmunerkrankung mit möglicher Spontanheilung handelt, sollte nach unzureichendem medikamentösen Therapieerfolg ein definitives Behandlungskonzept erfolgen (Crivellaro, 2001). Für die chirurgische Therapie der Immunhyperthyreose haben sich wie bei den autonomen Schilddrüsenerkrankungen ebenfalls verschiedene Methoden etabliert. Zur Anwendung kommen Verfahren wie die beidseitige subtotale Schilddrüsenresektion, die Hemithyreoidektomie kombiniert mit der kontralateralen subtotalen Resektion, die "nearly-total" Resektion und schließlich die totale Schilddrüsenentfernung (Lorenz, 1999).

Von der Ätiologie der Schilddrüsenerkrankung unabhängig kann ein operatives Vorgehen bei unklaren malignomverdächtigen Knoten sowie bei großen Strumen mit Volumen größer als 60 ml und mechanischen Komplikationen wie der Trachealeinengung indiziert sein (Mann, 1997).

Eine Sonderrolle nimmt die Notfallthyreoidektomie bei thyreotoxischer Krise ein. Untersuchungen haben gezeigt, daß in Deutschland eine jährliche Inzidenz von ca. 100 thyreotoxischen Krisen meist bei älteren multimorbiden Patienten mit autonomen Schilddrüsenerkrankungen besteht (Clerici, 1995). Häufig kann in solchen Fällen die extreme stoffwechselaktive Exazerbation der Hyperthyreose medikamentös nicht schnell genug beeinflußt werden, so daß sich die komplette Entfernung der Schilddrüse als sehr effizientes Mittel zur Therapie anbietet (Weber, 1999).

1.2.3. Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie wird seit den vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts als nicht invasive Behandlungsoption der Hyperthyreose eingesetzt (Sawin, 1997). Das radioaktive ¹³¹Jod wird wie das natürlich vorkommende stabile Jod aus der Nahrung in die Schilddrüse aufgenommen. Es zerfällt unter der Emission von Betastrahlung, die im Gewebe eine mittlere Reichweite von nur 0,5 mm aufweist. Die Halbwertszeit beträgt ca. acht Tage. Der Behandlungseffekt beruht zu rund 95 % auf der physikalischen Wirkung

der Betateilchen. Die restlichen 5 % sind Gammastrahlung (Reiners, 1999). Der Wirkmechanismus entspricht einer lokalen Entzündungsreaktion, an deren Ende eine Zellnekrose mit abschließender Fibrosierung steht. Die Zellschädigung ist abhängig von der applizierten Aktivitätsmenge von ^{131}Jod (Doi, 2001). Um die jeweils individuelle Aktivitätsmenge berechnen zu können, wird vor der Radiojodtherapie ein Radiojodspeichertest durchgeführt. Dieser mehrtägige Test kann ambulant erfolgen. Allgemein üblich ist, die Behandlung in einer TSH-Suppression durchzuführen. Somit wird gewährleistet, daß funktionell gesundes Schilddrüsengewebe weitestgehend gehindert wird, am Jodstoffwechsel teilzunehmen (Reinhardt, 1995).

Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern muß in Deutschland der Patient aus Strahlenschutzgründen einen gewissen Zeitraum relativ isoliert auf der nuklearmedizinischen Therapiestation verbleiben, bis die Restaktivität im Körper einen Schwellenwert von 250 MBq unterschritten hat (SSK, 1997). Eine Mindestaufenthaltsdauer von 48 Stunden ist ebenfalls Bedingung. Aus diesem Grund ist eine gewisse Compliance des Patienten erforderlich, um die Einhaltung der Auflagen des Strahlenschutzes zu gewährleisten. Nach der Radiojodtherapie kann mit einer Normalisierung der Stoffwechsellaage innerhalb von sechs bis acht Wochen gerechnet werden (Reiners, 1999).

Fragestellung:

Mit der Operation und der Radiojodbehandlung stehen zwei gänzlich unterschiedliche, jedoch definitive Therapieformen in der Behandlung der hyperthyreoten Schilddrüsenerkrankung zur Verfügung. Jede dieser Behandlungsmethoden hat ihre spezifischen Vor- und Nachteile.

Ziel dieser Studie ist es, anhand der Ergebnisse Faktoren zu ermitteln, damit eine Indikationsstellung zwischen den unterschiedlichen Therapieformen erleichtert werden kann.

Trotz unterschiedlicher Behandlungsmöglichkeiten zeigen sich therapeutische Überschneidungen; es gilt, Grenzen näher zu definieren.

Speziell für die Kliniken der Nuklearmedizin und der Chirurgie des Klinikums Ingolstadt sollen Parameter ermittelt werden, nach denen sich Richtlinien ableiten lassen könnten, um Therapiestandards für eine effiziente und qualitätsorientierte Arbeit zu erstellen.

Mit Blick in die Zukunft sind die Studienergebnisse ein hilfreicher Baustein für eine kooperative Zusammenarbeit beider Kliniken im Sinne einer gemeinsamen Schilddrüsenambulanz.

2. Material und Methoden

2.1. Der operierte Patient

Es wurden Patienten der Behandlungsjahrgänge 1996 und 1997 aus der Chirurgie untersucht. Bei vorhandener hyperthyreoter Schilddrüsenerkrankung fanden sich 98 Patienten mit einer operativen Intervention; der Altersmedian der gemischten Population lag bei 52 Jahren.

2.1.1. Datenaquisition und Aufbau des Fragebogens

Um genaue Informationen über die Anzahl der Patienten, Geschlecht, Alter sowie Art der Schilddrüsenerkrankung und der damit verbundenen Operation zu erhalten, wurden Daten aus der Aktenlage vom 01.01.1996 bis 31.12.1997 erfaßt. Es konnten Angaben über stationäre Verweildauer und kurzfristig postoperativ aufgetretene Komplikationen wie Fieber, Hypokalzämie, Rekurrensparese und Wundheilungsstörung gesammelt werden. Nach einem Zeitraum von ca. einem Jahr konnten Informationen über den postoperativen Verlauf mittels eines an die betreuenden Hausärzte gerichteten Fragebogens eingeholt werden. Aus 89 schriftlichen Rückantworten wurden Daten ermittelt. Fehlende Angaben, die z. B. durch inkorrektes Ausfüllen des Fragebogens entstanden sind, wurden durch direkten Kontakt mit den betreuenden Ärzten eingeholt, so daß langfristige Aussagen über persistierende Rekurrensparese, Hypokalzämie, Wundheilungsstörung sowie das subjektive Befinden des Patienten ermöglicht wurden. Zusätzlich erfolgte eine Datenerfassung der serologischen Schilddrüsenparameter wie des TSH-Wertes und der peripheren Hormone unter Berücksichtigung entsprechender Richtwerte, weil diese von Labor zu Labor unterschiedlich ausfallen können. Zuletzt erging die Frage nach einer vorhandenen schilddrüsenspezifischen Medikation.

2.1.2. Indikationen und Voraussetzungen für die operative Behandlung

Sowohl für die Operation der Schilddrüse als auch für die Aufnahme in die Studie mußten verschiedene Kriterien erfüllt sein.

Indikationen:

Prinzipiell wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die sich wegen einer funktionell relevanten Schilddrüsenerkrankung operieren ließen. Hierzu gehörten die uni- und multifokale Schilddrüsenautonomie, die Immunhyperthyreose vom Typ des M. Basedow sowie die disseminierte Schilddrüsenautonomie. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zwar primär wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung operiert wurden, doch bei denen sich sekundär ein Malignom herausstellte.

Räumliche und personelle Gegebenheiten:

Das Klinikum Ingolstadt ist eine Klinik mit Maximalversorgung und akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilian-Universität München. Die Erste Chirurgische Klinik besitzt sowohl alle personellen als auch räumlichen Voraussetzungen, um eine qualitative Schilddrüsenchirurgie zu gewährleisten.

2.1.3. Prä-, intra- und postoperatives Vorgehen

Präoperative Vorbereitung:

Bevor die Patienten stationär aufgenommen wurden, erfolgte im Rahmen einer ambulanten Vorstellung eine komplette Untersuchung sowie Beurteilung der mitgebrachten Befunde und die Indikationsstellung zur Operation. Abschließend wurde der Patient über Art und Risiken des chirurgischen Eingriffs aufgeklärt. Nach der einbestellten Patientenaufnahme, die im Regelfall einen Tag vor dem operativen Eingriff erfolgte, wurde mindestens 24 Stunden vor der Operation eine ausführliche Aufklärung des Patienten anhand eines speziellen Aufklärungsbogens für Schilddrüsenoperationen des

Klinikums Ingolstadt über Art und Ausmaß des Eingriffs und der Risiken möglicher Komplikationen durchgeführt. Darüber hinaus wurden Empfehlungen gegeben, zum Beispiel über eine medikamentöse postoperative Rezidivprophylaxe. Abschließend erfolgte die Zustimmung des Patienten zur Operation durch seine Unterschrift.

Operationsfähigkeit und Voruntersuchung:

Der Patient mußte am Operationstag gesund und frei von Infekten sein. Eine durch den Stationsarzt durchgeführte Operationsfähigkeitsuntersuchung mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff war unverzichtbar. Gleichfalls erfolgte eine Durchsicht der mitgebrachten Befunde, die der Patient im Rahmen einer prästationären Operationsstandardvorbereitung mitzubringen hatte, nach pathologischen Parametern. Dazu gehörten der Nachweis einer aktuellen Schilddrüsendiagnostik mit Szinti- und Sonogramm sowie der aktuellen Schilddrüsen-serologie. Weiter mitzubringen waren die Routineblutparameter und ein Elektrokardiogramm sowie eine HNO-ärztliche Bestätigung, daß kein Anhalt für eine Recurrensparese besteht. Für ältere Patienten über 60 Jahre oder bei vorhandener kardiopulmonaler Anamnese, Adipositas, Nikotinabusus sowie Thorax- und Wirbelsäulendeformitäten wurde eine aktuelle Lungenfunktionsuntersuchung angefordert

Die Prämedikation erfolgte einen Tag vor der Operation durch einen Anästhesisten.

Durchführung und Art des Eingriffs:

Die Patienten wurden in der Regel einen Tag nach der stationären Aufnahme operiert. Der Eingriff wurde entsprechend der Diagnose vorgenommen, bei einer vorhandenen uni- bzw. multifokalen Schilddrüsenautonomie meist mittels beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion. Im Falle einer Immunhyperthyreose wurde "nearly total" reseziert. Die antikörpernegative diffuse Autonomie wurde beidseits subtotal chirurgisch angegangen.

Postoperatives Vorgehen, Nachuntersuchung:

Die Patienten wurden schon am ersten postoperativen Tag mobilisiert, ein spezieller Kostaufbau war nicht erforderlich. Komplikationen, die mit der Operation bzw. deren Folgen unmittelbar im Zusammenhang standen, konnten durch das Pflege- und ärztliche Personal rechtzeitig durch regelmäßige stationäre Beobachtung erkannt und behandelt werden. Dazu gehörten Nachblutung, Wundheilungsstörung wie Entzündung, Sprachstörungen, verursacht durch Recurrensparese und Parästhesien der Akren als Hinweis auf eine bestehende Hypokalzämie. Alle diese Komplikationen wurden dokumentiert und die Daten in die Studie aufgenommen. Die ausführlichen Zahlen werden im Ergebnisteil angegeben. Am zweiten postoperativen Tag erfolgte das Entfernen der Redon-Saugdrainagen. Verließ der weitere stationäre Aufenthalt komplikationslos, so konnte der Patient am vierten postoperativen Tag entlassen werden. Ein Ziehen der Wundfäden war nicht notwendig, da unter normalen Operationsbedingungen ein resorbierbarer Faden benutzt wurde. Vor Entlassung wurde dem Patienten eine medikamentöse Rezidivprophylaxe mit L-Thyroxin 100 und Jodid 200 µg empfohlen.

2.2. Der Patient mit einer Radiojodtherapie (RJT)

Es wurden Patienten der Behandlungsjahrgänge 1996 und 1997 untersucht. Dabei fanden sich 357 Patienten, die sich einer Behandlung mit Radiojod unterzogen und eine hyperthyreote bzw. latent hyperthyreote Schilddrüsenerkrankung aufwiesen. Der Altersmedian der gemischten Population betrug 72 Jahre.

2.2.1. Datenaquisition und Dokumentation

Für die Erfassung der radiojodtherapierten Patienten wurden auf die Rechnerprogramme des Chefarztes der Nuklearmedizin im Klinikum Ingolstadt, Dr. med. D. Picker, zurückgegriffen. Prä- und peritherapeutische Daten wie Name, Alter, Diagnose, schilddrüsenspezifische Medikation, Schilddrüsen-serologie und Komplikationen wurden während des Aufenthalts rechnergesteuert erfaßt und ausgewertet. Aufgrund der örtlichen Gegebenheiten und zum Teil wegen des räumlich großen Einzugsgebietes der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Ingolstadt konnten nur von 100 Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 1997 behandelt wurden, posttherapeutische Langzeitergebnisse wie subjektives Befinden, derzeitige Medikation und aktueller Funktionszustand der Schilddrüse ermittelt werden. Diese Daten wurden ebenfalls mit Hilfe spezieller Rechnerprogramme aus der Abteilung für Nuklearmedizin dokumentiert und bearbeitet.

2.2.2 Indikationen, Voraussetzungen und Kontraindikationen der Radiojodtherapie

Indikationen:

Generell wurden alle radiojodtherapierten Patienten in die Studie aufgenommen, die sich wegen einer benignen hyperfunktionellen Thyreopathie behandeln ließen. Nicht erfaßt wurden diejenigen mit primärer Indikation zu einer Schilddrüsenvolumenverkleinerung.

Räumliche und personelle Gegebenheiten:

In Deutschland ist die Radiojodbehandlung grundsätzlich nur stationär möglich (Reiners, 1999). Die Nuklearmedizinische Klinik des Klinikums Ingolstadt hat insgesamt sechs Therapiebetten für die Radiojodbehandlung. Sie verfügt weiter über alle personellen, baulichen und apparativen Voraussetzungen für eine notwendige prätherapeutische Diagnostik gemäß der Strahlenschutzvorschriften in der Medizin (SSK, 1997).

Kontraindikationen:

Als absolute Kontraindikationen zählten eine bestehende Schwangerschaft und Stillzeit sowie der Verdacht der Malignität. Im Vorfeld der Therapie mußte geklärt werden, ob der Patient in der Lage ist, eine gewisse Strahlenhygiene in der Isolation einzuhalten. Entsprechend muß eine Compliance und Bereitschaft zur Kooperation bestehen. Relative Kontraindikationen fanden sich bei jugendlichem Alter sowie unzureichender Jodspeicherung im Radiojodtest.

2.2.3. Prä-, intra- und posttherapeutisches Vorgehen

Prästationäre Sichtung:

Bevor eine Radiojodbehandlung erfolgen kann, müssen verschiedene Kriterien erfüllt sein. Aktuelle Untersuchungsbefunde wie Szinti- und Sonographie der Schilddrüse, Serologie und Nachweis einer eventuell bestehenden schilddrüsenwirksamen Medikation sind vom Patienten mitzubringen. Es wird eine genaue Anamnese der Schilddrüsenerkrankung erhoben. Abschließend erfolgt eine Diagnose- und Indikationsstellung, die dem einweisendem Hausarzt schriftlich mitgeteilt wird. Weiter muß geklärt werden, ob der Patient physisch und psychisch geeignet ist, eine gewisse Zeit in relativer Isolation selbständig zu verbringen. Die Voraussetzungen erfüllend, erhält der Patient dann kurzfristig einen ambulanten Termin zu einem Radiojodspeichertest, nachdem vorher das Verfahren der Radiojodtherapie und besondere Verhaltensregeln erklärt wurden.

Radiojodspeichertest:

Vor der eigentlichen Radiojodtherapie ist in Deutschland eine Berechnung der erforderlichen therapeutischen Aktivitätsmenge mit Hilfe gewonnener Parameter im Speichertest gesetzlich vorgeschrieben. In der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Ingolstadt werden hierfür die Patienten ambulant einbestellt. Es erfolgt am ersten Tag eine orale Nüchternapplikation von radioaktivem ^{131}Jod in niedriger Aktivitätsmenge. Eine bestehende Thyreostase sollte ca. drei Wochen vor dem Test abgesetzt worden sein. Es erfolgen Joduptake-Messungen am Sondenmeßplatz in definierten zeitlichen Intervallen. Mittels der Schilddrüsen-sonographie am selben Tag kann das Zielvolumen errechnet werden. Zusätzlich fließen Daten aus der Schilddrüsenszintigraphie in die Volumenbestimmung ein. Am zweiten Tag erfolgen weitere Jodaufnahmemessungen durch Blutanalysen. Alle gesammelten Daten werden auf einem speziellem Arbeitspapier erfaßt.

Die Patientenaufklärung sowohl über den stationären Bereich, als auch über die zu beachtende Strahlenhygiene wird von den Ärzten und Krankenschwestern der Therapiestation am dritten Tag gewährleistet. Im Rahmen dieses Patientengesprächs erfolgt auch die Mitteilung über den genauen stationären Aufnahmezeitpunkt.

Berechnete Aktivität:

Mit den gewonnenen Parametern aus dem Radiojodspeichertest wird die erforderliche zu applizierende Aktivitätsmenge individuell nach einem Rechnerprogramm des Chefarztes der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Ingolstadt, Dr. med. Picker, berechnet. Eine Energiedosis von 100–400 Gy oder mehr sollte im behandlungsbedürftigen "Zielvolumen" der Schilddrüse angestrebt werden. Der maximale ^{131}Jod -Uptake der Schilddrüse sowie die effektive thyreoidale Halbwertszeit des ^{131}Jod sind hierfür zu berücksichtigen.

Durchführung:

Am Tag der Aufnahme, der in der Regel nicht länger als drei Wochen dem Test zurückliegt, wird der Patient stationär aufgenommen. Es erfolgen eine körperliche Untersuchung mit Anamnese sowie eine serologische Abklärung des kleinen Blutbildes und der aktuellen Schilddrüsenhormone. Dem Patienten wird empfohlen, alte Kleidungsstücke zu tragen, die er gegebenenfalls nach einer Jodkontamination nicht mehr benötigt. Nach der oralen Flüssigapplikation der Aktivität erfolgt die Einweisung in Zimmer mit maximal zwei Betten sowie sanitärer Einrichtung und Fernsehapparat. Die radioaktiven Abwässer der Therapiestation werden in speziell dafür vorgesehenen Behältern einer Abklinganlage gesammelt. Es erfolgt eine tägliche Dosisleistungsmessung am Patienten durch den Strahlenphysiker. Zum Zeitpunkt der Erfassung der Studiendaten wurde vom Gesetzgeber ein Entlassungsgrenzwert von 95 MBq ^{131}Jod , gemessen in 1 m Patientenabstand, vorgeschrieben. Bei Entlassung werden dem Patienten im Entlassungsbrief spezielle Vorsichtsmaßnahmen und Nachsorgeempfehlungen mitgeteilt.

Nachsorge:

Die Patienten, die sich einer Radiojodtherapie wegen vorhandener hyperthyreoter Thyreopathie unterzogen haben, bedürfen einer lebenslangen Kontrolle bzw. Nachsorge. Eine effektive Wirksamkeit der Radiojodtherapie wird nach etwa sechs bis zwölf Wochen erreicht; deshalb werden die Patienten bei der Entlassung angehalten, die Schilddrüsenhormone in regelmäßigen Abständen (ca. 14 tägig) kontrollieren zu lassen. Gegebenenfalls kann es notwendig sein, bei verbliebener Hyperthyreose vorübergehend eine Thyreostase einzunehmen, bis sich der therapeutische Strahleneffekt des ¹³¹Jod vollständig einstellt.

Den Patienten wird zudem empfohlen, eine Kontrollszintigraphie in etwa einem halben Jahr durchführen zu lassen, um letztendlich einen Nachweis des Therapieerfolges zu bekommen. Dieser Befund wird zusammen mit den aktuellen Schilddrüsenhormonwerten sowie den Angaben über eine eventuell vorhandene Schilddrüsenmedikation von den betreuenden Hausärzten übermittelt und in der Klinik rechnergesteuert dokumentiert.

2.3. Auswertung

Die Arbeit widerspiegelt im wesentlichen eine deskriptive Betrachtung der beiden Behandlungsgruppen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde auf eine weiterführende statistische Auswertung verzichtet

3. Einzelergebnisse

3.1. Indikation und Anzahl der Operationen

Für den Zeitraum vom 01.01.1996 bis 31.12.1997 wurden 98 Patienten aufgrund einer hyperthyreoten Thyreopathie unterschiedlicher Ätiologie operiert.

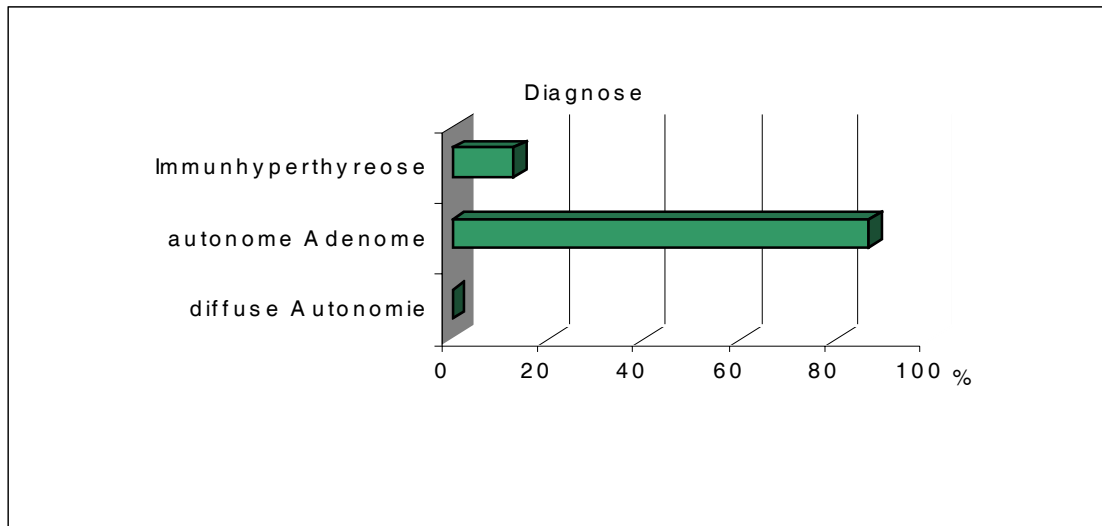


Abb. 1 Anzahl und Diagnose der operierten Patienten (n=98) in Prozent

In zwei Jahren wurden 98 Patienten wegen einer hyperthyreoten Schilddrüsenerkrankung operiert, davon hatten 87 % (85) der Patienten die Diagnose der fokalen, nodulären Autonomie und 13 % (15) eine Immunhyperthyreose. Diffuse, autonome Formen konnten nicht verzeichnet werden (s. Abb. 1).

3.2. Indikation und Anzahl der radiojodtherapierten Patienten

Zwischen dem 01.01.1996 und dem 31.12.1997 wurden 357 Patienten mit Radiojodtherapie.

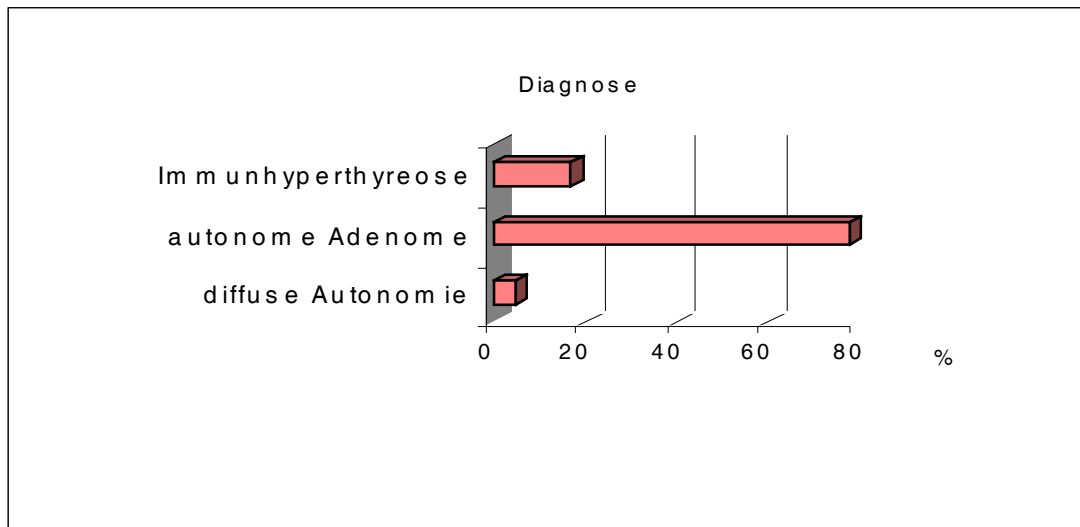


Abb. 2 Anzahl und Diagnose der Radiojodtherapierten (n=357) Patienten in Prozent

Im Zeitraum von zwei Jahren unterzogen sich 78 % (278) der Patienten einer Radiojodtherapie wegen einer fokalen nodulären Schilddrüsenautonomie. 5 % (18) Patienten hatten die Diagnose der diffusen Autonomie. Bei 17 % (61) konnte eine antikörperpositive Immunhyperthyreose nachgewiesen werden (s. Abb. 2).

3.3. Altersverteilung der operierten Patienten

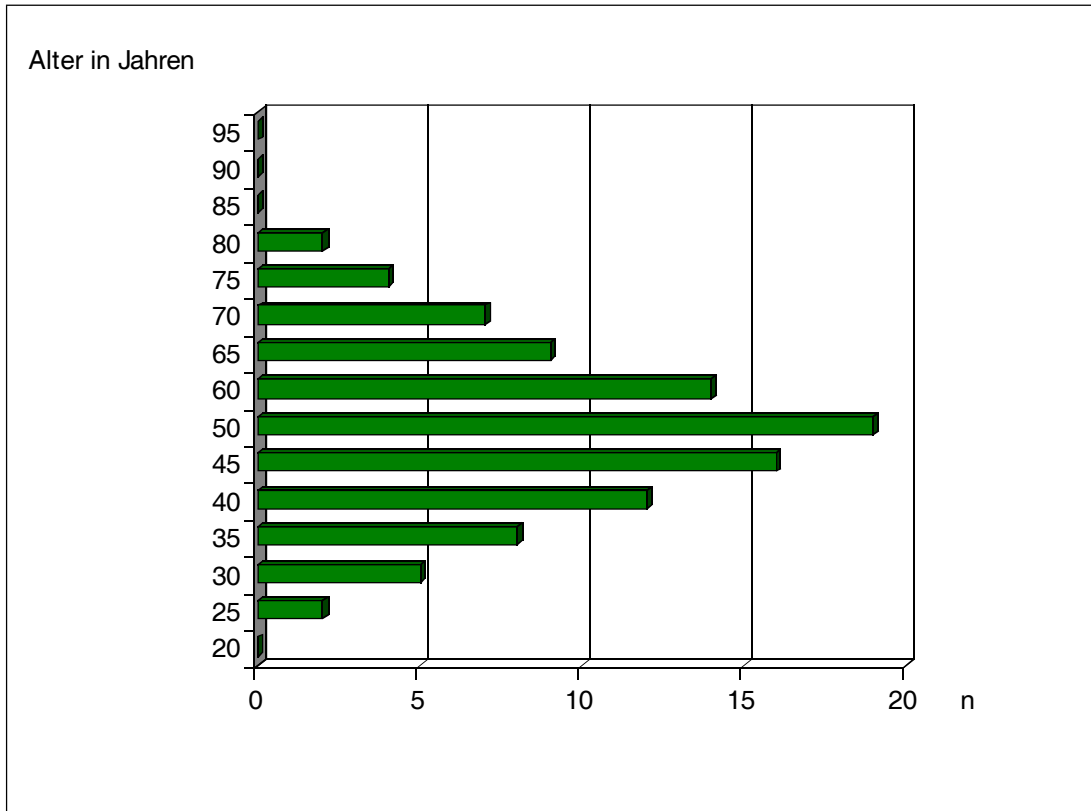


Abb. 3 Altersverteilung der operierten Patienten in Prozent in den Jahren 1996 und 1997 (n=98).

In der Abbildung sichtbar, findet sich bei den operierten Fällen im Vergleich zu den radiojodtherapierten Patienten (vgl. Abb. 4) ein deutlich geringeres Maximum der Altersverteilung um die 50 Jahre. Etwa 3 % der chirurgisch Behandelten gehörten den unter Dreißigjährigen an. Die Patienten im Alter jenseits der 80 Jahre waren ebenfalls nur mit 3 % vertreten. Ein Lebensalter jenseits der 85 und niedrige Patientenalter unter 25 fanden sich nicht (s. Abb. 3).

3.4. Altersverteilung der Radiojod Patienten

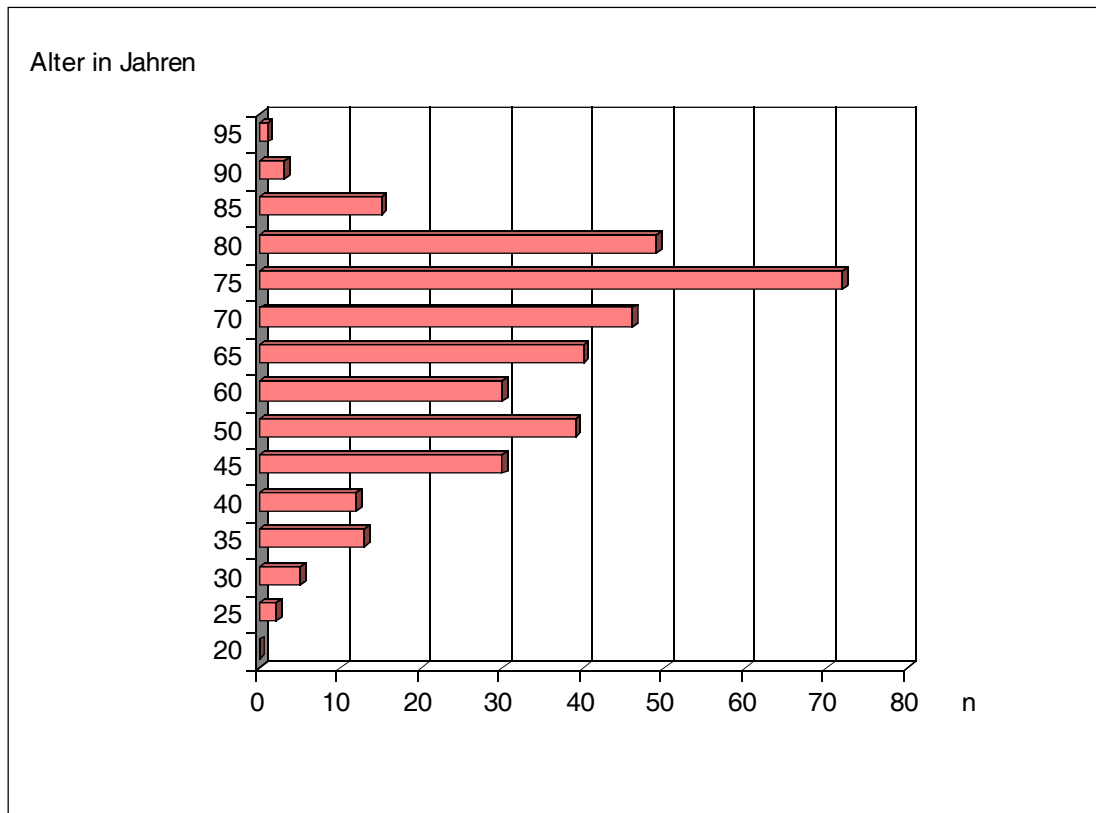


Abb. 4 Altersverteilung in den Jahren 1996 und 1997 bei den mit Radiojod therapierten Patienten in Prozent (n=357).

In der Abbildung zeigt sich ein Maximum der Altersverteilung um die 75 Jahre. Ein Anteil von nur 2 % hatte ein Patientenalter unter dreißig Jahren. Patienten mit einem Alter von mehr als 80 Jahren waren noch mit 19 % vertreten (s. Abb. 4).

3.5. Präoperative Medikation

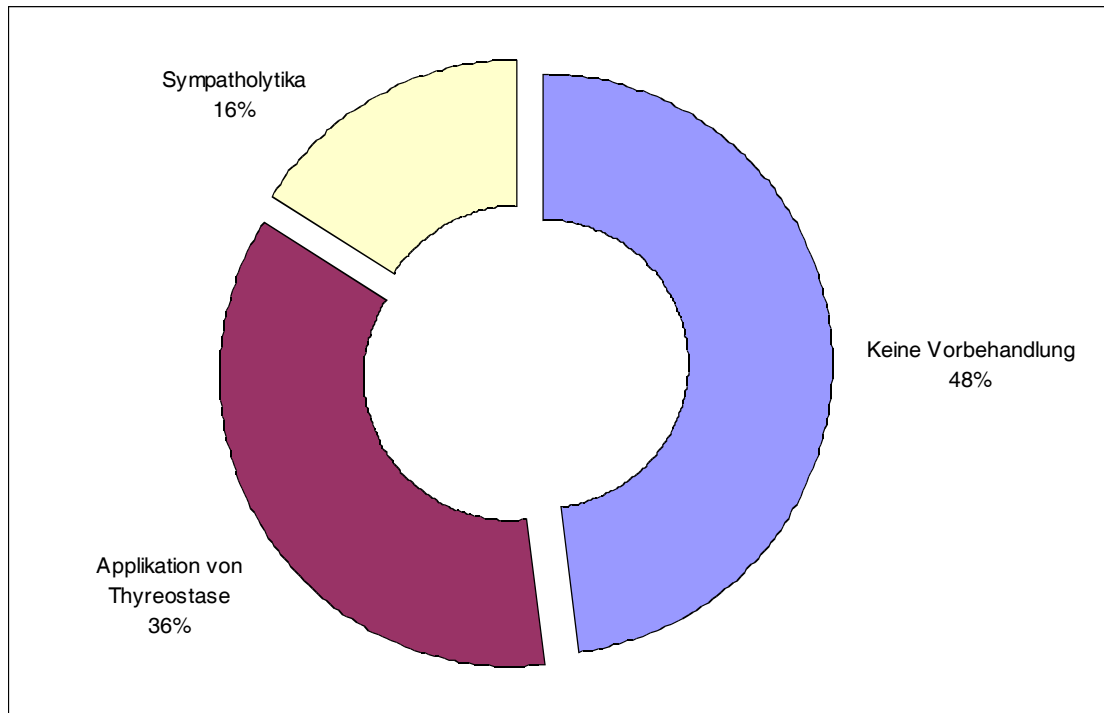


Abb. 5 Medikamentöse präoperative Behandlung

48 % der operierten Patienten benötigten keine spezielle medikamentöse Vorbehandlung, 35 % wurden mit einer Thyreostase mediziert und 16 % mit einer Sympathikolyse. Hier reichte in den meisten Fällen die Gabe eines Monopräparates in Form eines Beta-Blockers aus. Es wurde Wert auf eine peripher-euthyreote Stoffwechsellage gelegt, da bei einem elektiven Eingriff ein erhöhtes OP-Risiko durch eine vorhandene hyperthyreote Stoffwechsellage zu vermeiden ist (s. Abb. 5).

3.6. Medikamentöse Vorbehandlung bei Radiojodtherapie

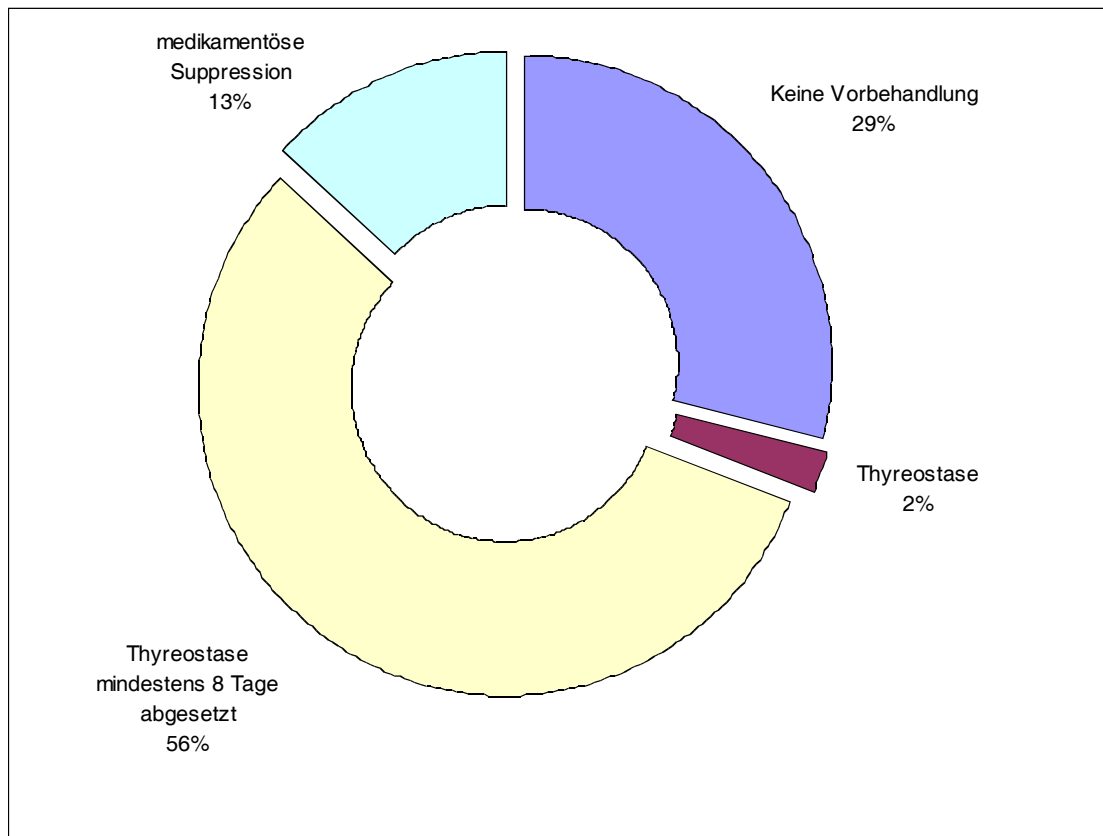


Abb. 6 Prozentualer Anteil der Vorbehandlungen bei Radiojodtherapie

Um einen Suppressionseffekt zu erhalten, mussten 56 % der radiojodtherapierten Patienten eine vorhandene Thyreostase mindestens zwei Wochen vor Test/Therapie absetzen. In 2 % der Fälle mußte wegen eines unzumutbarem Beschwerderisikos bei Hyperthyreose auf ein Absetzen verzichtet werden. 13 % bedurften einer medikamentösen Thyreosuppression mit einem Thyroxinpräparat vor dem Test/Therapiebeginn. Dies wurde abhängig vom Patientenalter und Körpergewicht dosiert, meist jedoch mit 100 µ Gramm pro Tag über zwei Wochen (s. Abb. 6).

3.7. Stoffwechsellaage bei Radiojodtherapie autonomer Adenome

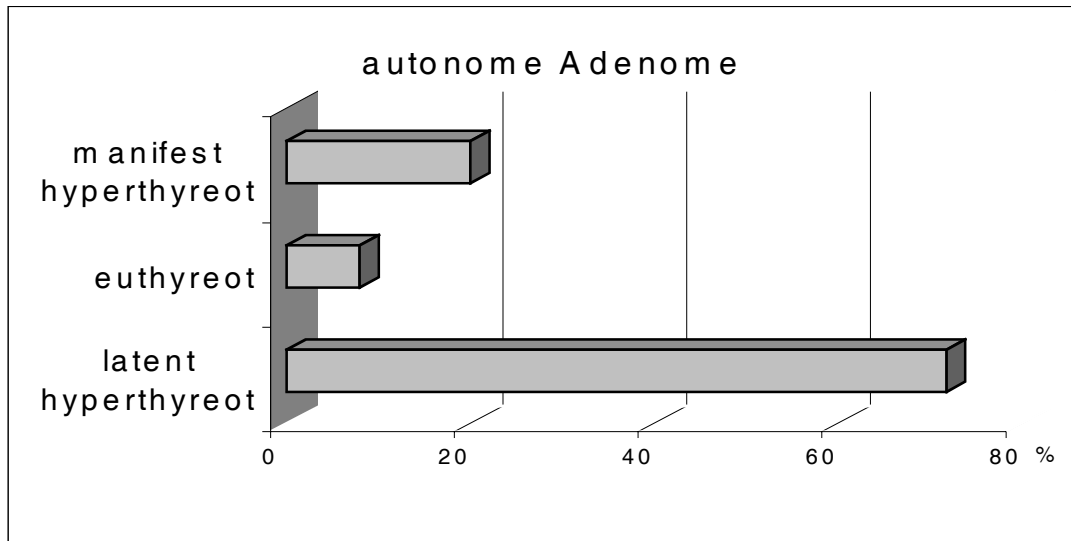


Abb. 7 Prozentualer Anteil der Patienten mit entsprechender Stoffwechsellaage bei autonomer Form der Thyreopathie

Bezogen auf die autonomen Formen der hyperthyreoten Schilddrüsenerkrankung, konnten zum Therapiezeitpunkt unterschiedliche Stoffwechselsituationen ermittelt werden. 20 % der Patienten hatten eine manifeste Hyperthyreose. 8 % der Patienten waren euthyreot. Eine therapeutisch günstige TSH-Suppression konnte bei einem Anteil von 72 % der Patienten gemessen werden (s. Abb. 7).

3.8. Prätherapeutische Stoffwechsellage bei Radiojodtherapie des M. Basedows.

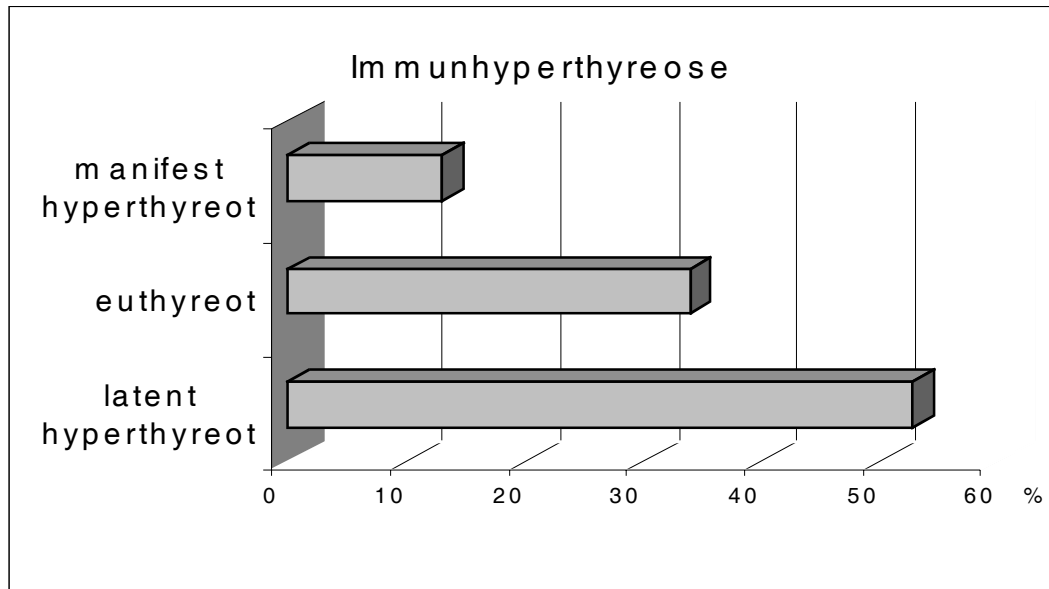


Abb. 8 Prozentualer Anteil der Patienten mit entsprechender Stoffwechsellage bei einer Immunhyperthyreose.

Für die Immunhyperthyreose ergibt sich ein anderes Therapiekonzept als bei den autonomen Formen der Schilddrüsenerkrankung, da primär eine Ablation der Schilddrüse im Vordergrund steht. Dementsprechend ist eine TSH-Suppression prätherapeutisch nicht Bedingung, sie konnte bei 53 % der Patienten ermittelt werden. Durch den Effekt einer schilddrüsenbeeinflussenden Medikation konnte bei 34 % der Patienten eine Euthyreose festgestellt werden. 13 % von den Patienten hatten eine manifeste Hyperthyreose (s. Abb. 8).

3.9. Prätherapeutische Stoffwechsellage bei Radiojodtherapie der disseminierten Schilddrüsenautonomie.

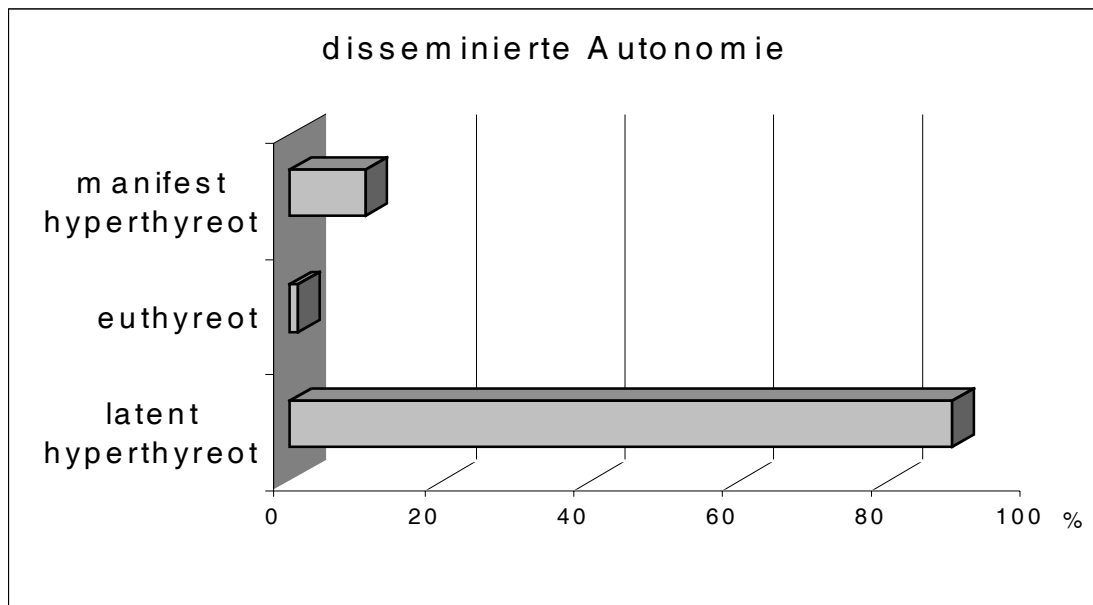


Abb. 9 Prozentualer Anteil der Patienten mit entsprechender Stoffwechsellage bei disseminierter Schilddrüsenautonomie.

Ähnlich dem Bild der Immunhyperthyreose zeigt sich szintigraphisch bei Vorliegen einer disseminierten Schilddrüsenautonomie meist eine nahezu komplette Abbildung der Schilddrüse. Differentialdiagnostisch hiervon abzugrenzen ist die Immunhyperthyreose vom Typ des M. Basedow. Die antikörpernegative disseminierte Schilddrüsenautonomie wird primär nicht thyreoablativ behandelt. Es gilt, nicht autonomes Gewebe zu schonen; deshalb wird eine Thyreosuppression prätherapeutisch anvisiert. Dies konnte bei 89 % der Patienten verzeichnet werden. Nur 1 % hatte eine Euthyreose. Bei 10 % der Patienten ergab sich meßtechnisch eine manifeste Hyperthyreose (s. Abb. 9).

3.10. Stoffwechsellaage zum Zeitpunkt der Operation

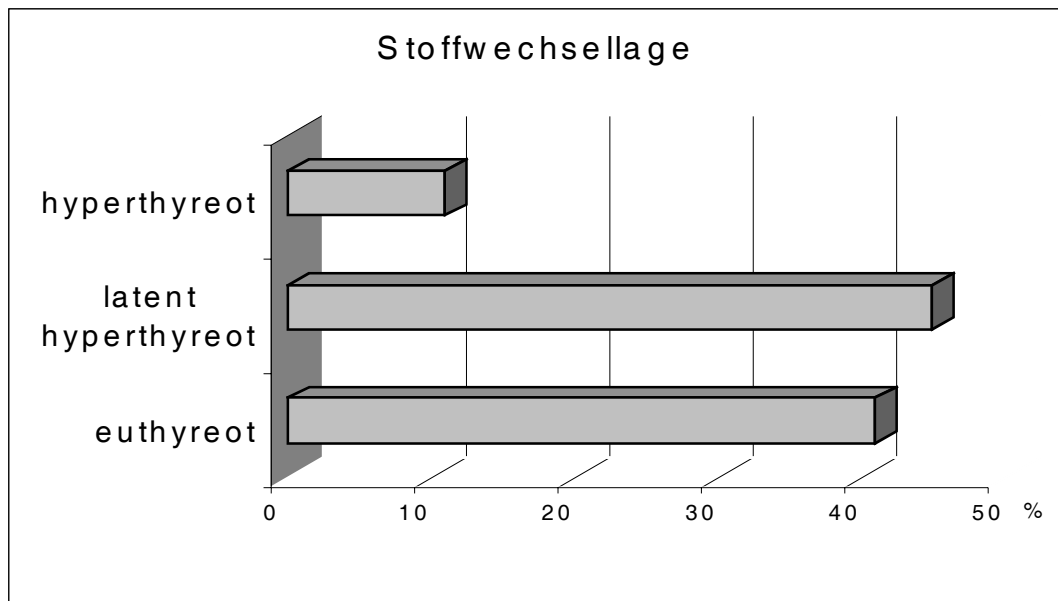


Abb. 10 Prozentuale Verteilung der Patienten mit entsprechender Stoffwechsellaage zum Zeitpunkt der Operation.

Um optimale Narkose- bzw. Operationsbedingungen zu erzielen, sollten so wenig wie möglich stoffwechselbeeinflussende Komponenten vorliegen. Dementsprechend wird eine Euthyreose angestrebt. Dies konnte bei 41 % der Patienten gemessen werden. Peripher euthyreot waren 45 % der Patienten mit zusätzlicher TSH-Suppression. Ein relativ geringer Teil von 11 % hatte eine ungünstige Stoffwechselausgangsposition mit einer manifesten Hyperthyreose. Meist als Ausdruck einer Überdosierung der thyreostatischen Behandlung konnte bei 3 % der Patienten sogar eine latente Hypothyreose mit erhöhtem TSH-Wert und normalen peripheren Hormonkonzentrationen gemessen werden (s. Abb. 10).

3.11. Operationsarten

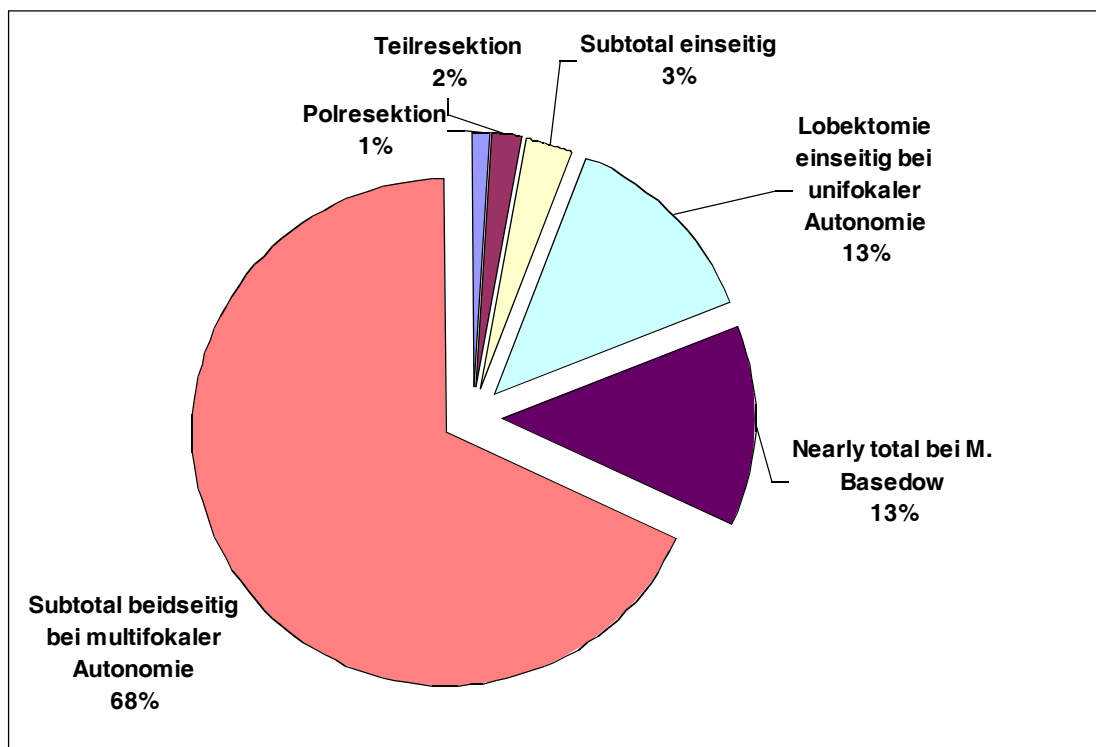


Abb.11 Anzahl der Patienten mit unterschiedlichen Operationsverfahren in Prozent

Entsprechend der unterschiedlichen Diagnosen der Thyreopathie ergaben sich individuelle Operationsmethoden. Bei ausgeprägter multifokaler Autonomie wurde eine subtotal beidseitige Strumektomie in 68 % der Fälle angewandt. Bei der Diagnose des M. Basedow ergab sich bei 13 % der Patienten als Operationsmethode der ersten Wahl die "nearly-total" Resektion mit einem Parenchymrestvolumen von beidseitiger Daumenendgliedgröße. Als chirurgische Maßnahme bei einer unifokalen Schilddrüsenautonomie wurde ebenfalls bei 13 % die einseitige Lobektomie durchgeführt. Sonderformen wie die subtotal einseitige Resektion mit 3 %, Teilresektion mit 2 % und Polresektion mit 1 % ergaben sich bei unterschiedlichem Operationssitus, wobei die individuelle Schilddrüsenmorphologie berücksichtigt wurde. In den meisten Fällen waren autonome Adenome als Operationsdiagnose zu verzeichnen (s. Abb. 11).

3.12. Stationärer Aufenthalt in Tagen bei der Radiojodtherapie

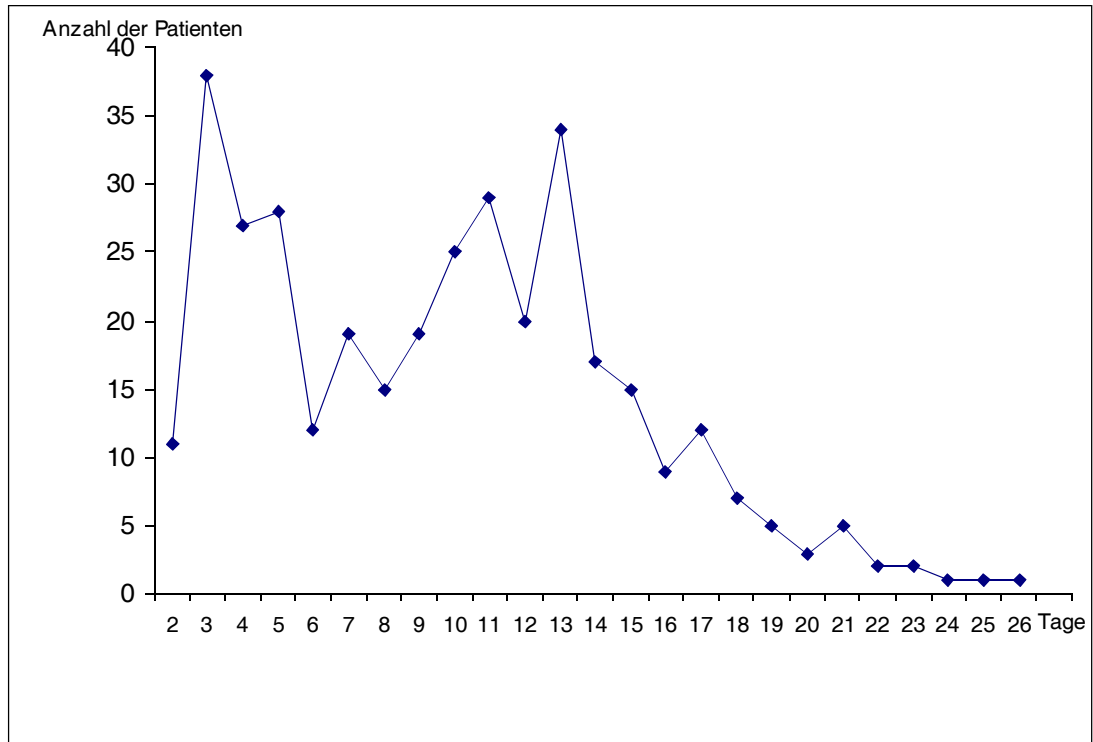


Abb.12 Stationärer Aufenthalt radiojodtherapierter Patienten in Tagen
(n = 357)

In einer Zeitspanne von zwei bis zu 25 Tagen waren Patienten stationär zur Radiojodtherapie. Von 357 Patienten hatten 116 eine Verweildauer von zwei bis sechs Tagen (32 %). Der zahlenmäßig überwiegende Anteil mit 143 Patienten (40 %) waren zwischen neun und 15 Tagen auf der Therapiestation (s. Abb. 12).

3.13. Stationärer Aufenthalt in Tagen bei den operierten Patienten

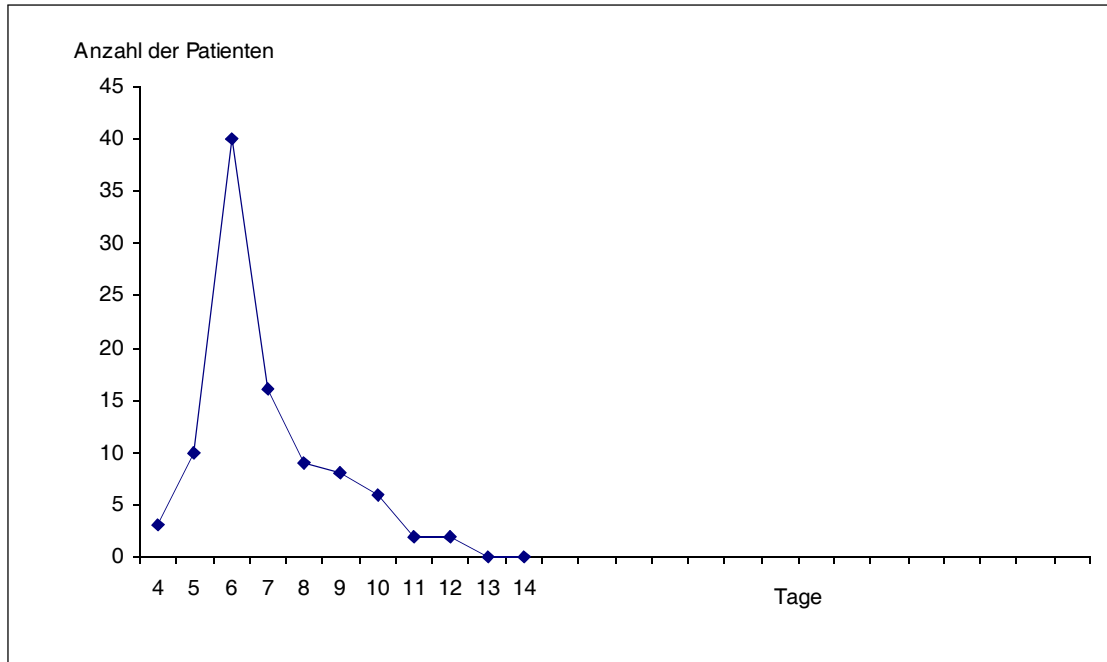


Abb.13 Stationärer Aufenthalt in Tagen von 98 operierten Patienten.

Zwischen drei und 13 Tagen betrug die stationäre Verweildauer der operierten Patienten, wobei der größte Anteil mit 61 % zwischen fünf und sieben Tagen auf Station lag (s. Abb. 13). Mit einem mittleren Durchschnitt von sechs Tagen liegt der stationäre Aufenthalt bei den operierten Patienten deutlich unter dem der Patienten, die mit Radiojod behandelt wurden (vgl. Abb. 12).

3.14. Kurzfristige nach Operation aufgetretene Komplikationen

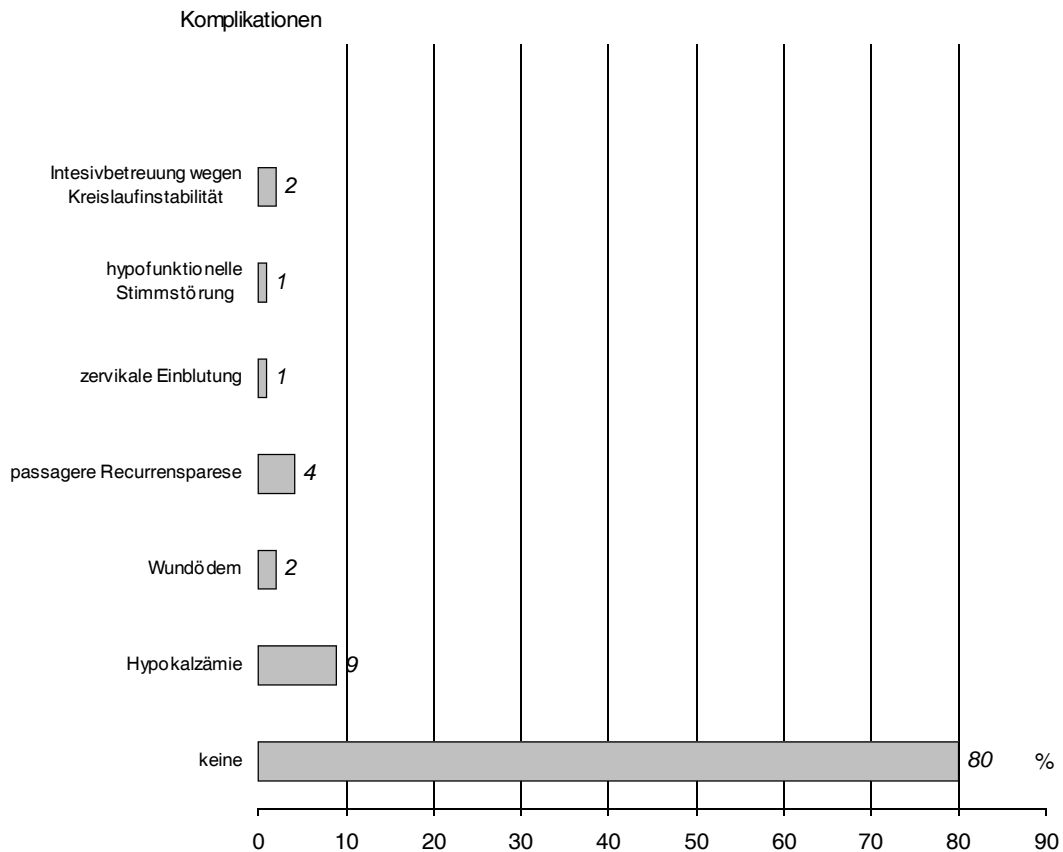


Abb. 14 Anzahl der unmittelbar postoperativ aufgetretenen Komplikationen in Prozent.

Unmittelbar nach einer Schilddrüsenoperation traten in 80 % der Fälle keine Komplikationen auf. 9 % der operierten Patienten wiesen eine passagere Hypokalzämie als Ausdruck eines noch nicht adaptierten Kalziumregelkreises auf. 2 % der Patienten hatten ein Wundödem, verursacht durch lokale Einblutung in perithyreoidales Gewebe.

Eine meist einseitig vorhandene passagere Recurrensparese konnte bei 4 % der Patienten diagnostiziert werden. Bei 1 % der Fälle kam es zu einer

zervikalen Einblutung. Eine hypofunktionellen Stimmstörung, die nicht auf Grund einer Recurrenparese beruht, ereignete sich bei 1 % der Patienten als Folge eines Wundödems nahe des Nervus recurrens.

Bei 1 % der Fälle wurde wegen eines kurzfristig aufgetretenem Bronchospasmus eine Betreuung auf einer Überwachungsstation notwendig. Nach entsprechender Kreislaufstabilisierung erfolgte die Verlegung auf eine periphere Normalstation (s. Abb. 14).

3.15. Postoperative Schilddrüsenfunktion nach zwei Jahren

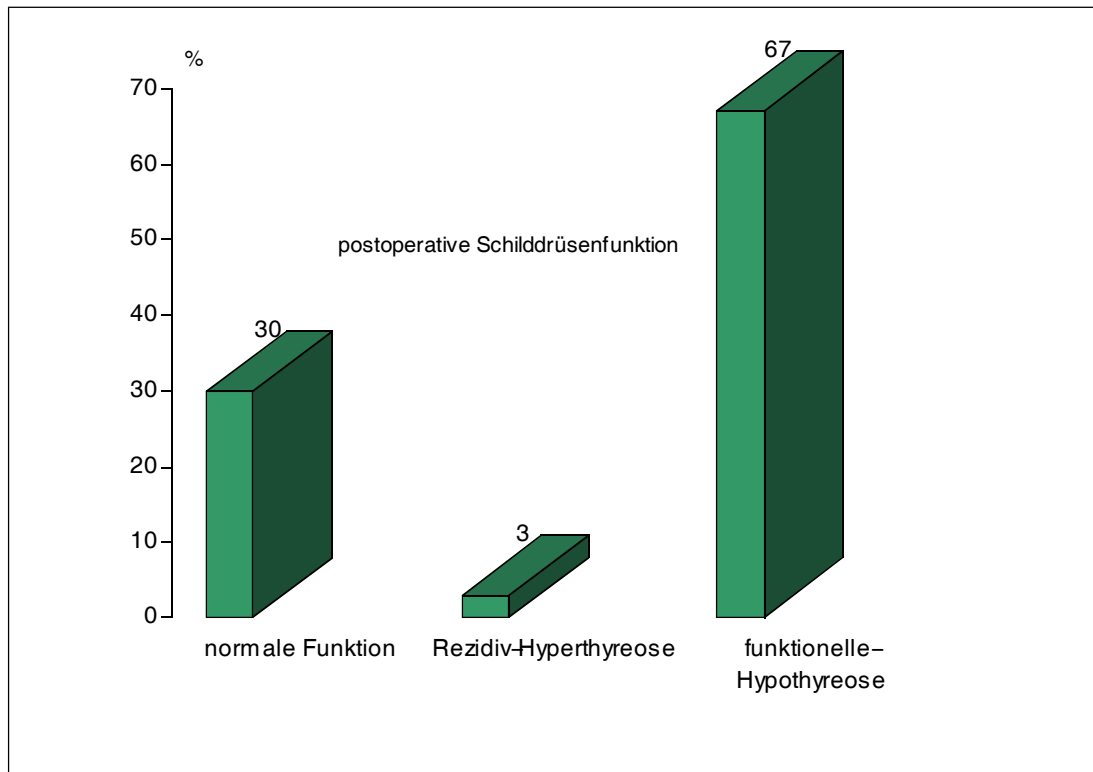


Abb. 15 Postoperative Schilddrüsenfunktionserologie nach zwei Jahren in Prozent.

Als Kontrollparameter für die postoperative Schilddrüsenfunktion kann die Schilddrüsenfunktionserologie herangezogen werden. In der Nachuntersuchung zeigten sich zwei Jahre nach erfolgreichem Eingriff bei 30 % der Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage ohne vorhandene schilddrüsenwirksame Medikation. In 67 % der Fälle ergab sich eine substitutionswürdige Hypothyreose. Bei 3 % der Patienten zeigte sich ein Hyperthyreoserezidiv, das ausschließlich bei Patienten mit einer Immunhyperthyreose zu beobachten war (s. Abb. 15).

3.16. Schilddrüsenfunktion zwei Jahre nach Radiojodtherapie

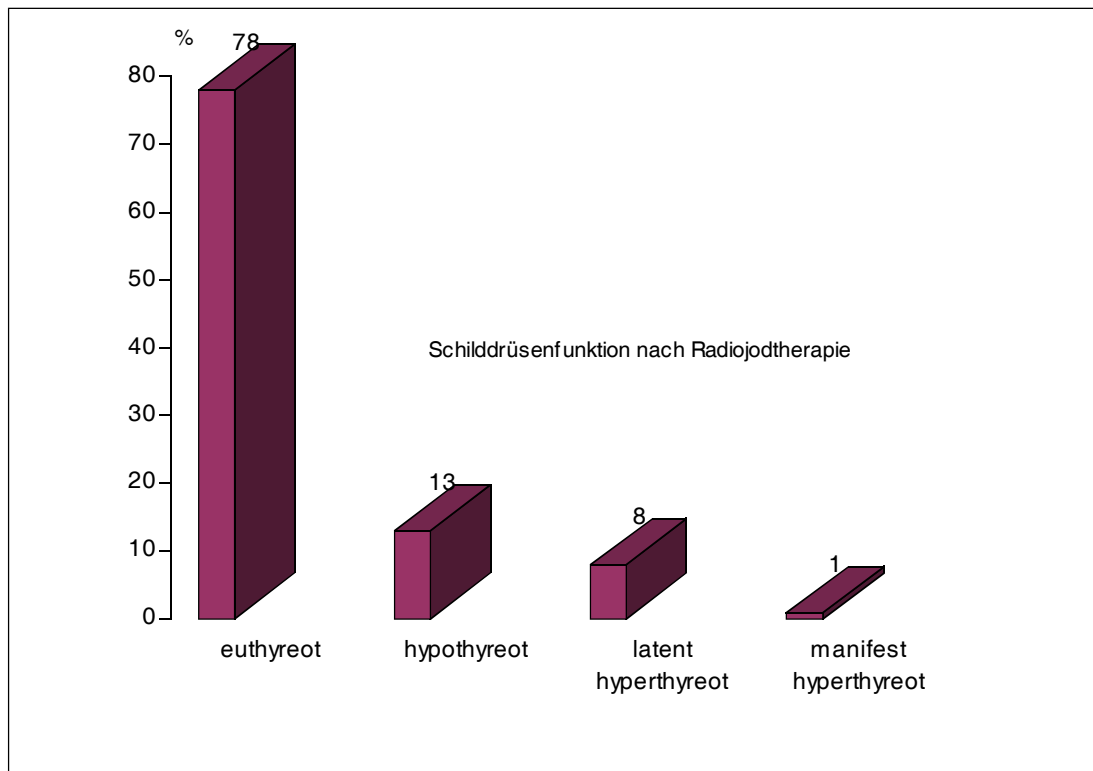


Abb. 16 Serologische Funktionslage der radiojodtherapierten Patienten (Immunhyperthyreosen und autonome Formen der Thyreopathie) zwei Jahre nach Behandlung (n=100).

Zwei Jahre nach Behandlung hatten mit Radiojodtherapierten Patienten in 78 % der Fälle eine euthyreote Stoffwechsellage ohne schilddrüsenspezifische Medikation. 13 % waren hypothyreot. Therapieresistent mit verbliebener TSH-Suppression waren 9 % der Patienten, wobei 1 % eine manifeste Hyperthyreose aufwies (s. Abb. 16).

3.17. Bildliche Diagnostik vor Radiojodbehandlung.

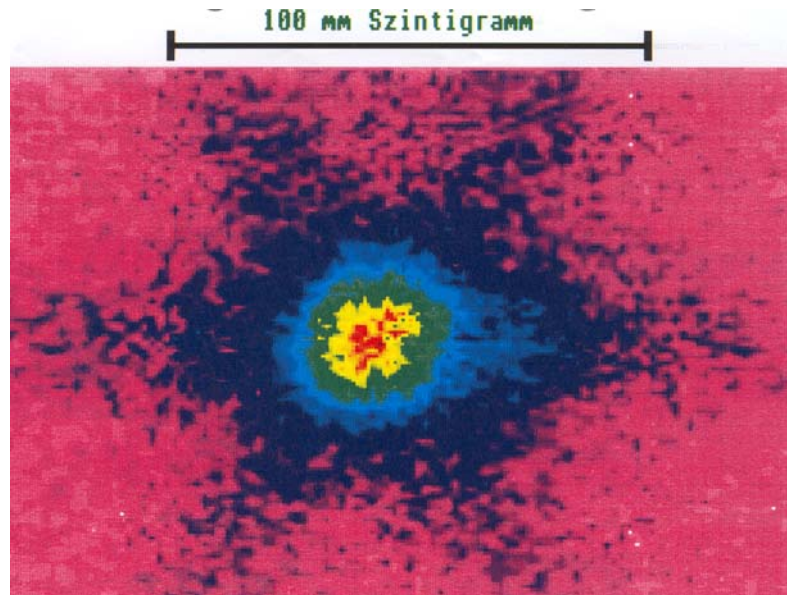


Abb. 17 Jod-131 Scan eines autonomen Adenoms vor Radiojodtherapie

Zu erkennen ist eine fokale Speicherkonzentration in Projektion auf die rechtseitige Schilddrüse mit sonografisch nachweisbarem Knoten in dieser Lokalisation. Zusammenfassend ergab sich der Befund eines Autonomen Adenoms. Die Stoffwechselsituation zeigte eine latente Hyperthyreose. Nicht autonomes Schilddrüsengewebe kommt wegen des Suppressionseffektes nicht zur Darstellung (s. Abb. 17).

3.18. Bildliche Befundkontrolle nach Radiojodtherapie

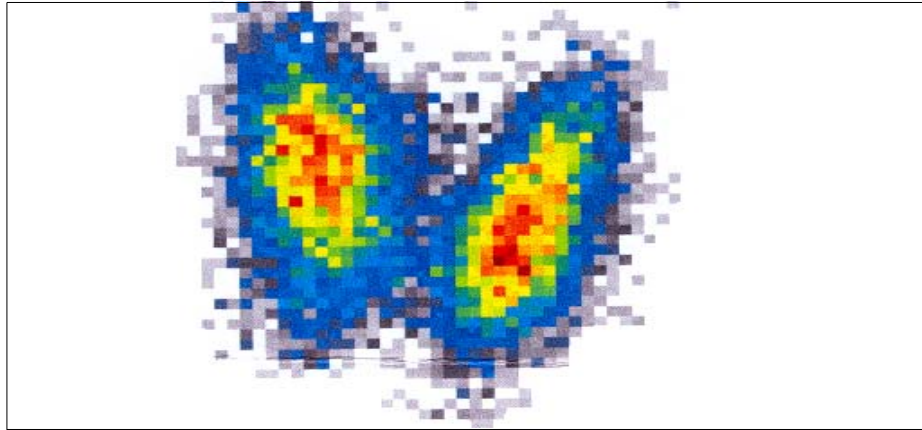


Abb. 18 Technetium –99m Szintigramm ca. 1/2 Jahr nach Radiojodtherapie des autonomen Adenoms von Abb.18.

Zur Darstellung kommt eine komplett abgebildete, normal große Schilddrüse. Der vor der Radiojodbehandlung gezeigte Suppressionseffekt ist aufgehoben. In Lokalisation der ehemals vorhandenen Speicherkonzentration (autonomes Adenom) findet sich jetzt eine leichte Nuklidminderbelegung im Sinne des Therapieeffektes (s. Abb. 18).

3.19. Bildliche Dokumentation des präoperativen Befundes



Abb. 19 Präoperativer Situs eines Patienten der nicht zur Studie gehört mit einem autonomen Adenom

Deutlich zu erkennen ist die knotenförmige Halsschwellung rechts oberhalb des Jugulums (s. Abb. 19).

3.20. Bildliche Dokumentation des postoperativen Befundes



Abb. 20 Postoperativer Situs nach subtotaler Strumektomie beidseits.

Ein Tag nach Operation zeigt sich eine deutliche Volumenreduktion der ehemals vorhandenen Halsschwellung. Narbenverhältnisse waren trocken und wiesen noch eine geringe Rötung auf. Eine Saugdrainage findet sich am linken Narbenrand. Diese konnte bereits am Tage darauf entfernt werden. An der rechten Halsseite findet sich die Nahtschleife eines resorbierbaren Fadens. Das Allgemeinbefinden des Patienten ist sehr gut. Außer einem leichtem Halskratzen konnten keine groben Beschwerden eruiert werden (s. Abb. 20).

4. Diskussion

4.1. Indikation und Lebensalter

Im Klinikum Ingolstadt wurden im Zeitraum von zwei Jahren insgesamt 455 Patienten mit einer funktionell relevanten Schilddrüsenerkrankung unterschiedlicher Genese behandelt. Für beide therapeutische Verfahren der Operation und der Radiojodtherapie erhielt ein Großteil der Patienten mit über 80 % die Diagnose der uni- bzw. multifokalen Autonomie. Die diffuse Schilddrüsenautonomie wurde nur bei den radiojodtherapierten Patienten verzeichnet. In beiden Behandlungsmethoden war die Anzahl der Patienten mit einer Immunhyperthyreose gleich. Sowohl die funktionell relevante Autonomie als auch die Immunhyperthyreose sind Hauptindikationen für beide therapeutische Verfahren. Um eine Entscheidung für die eine oder andere Behandlungsart zu treffen, ist eine im folgenden aufgeführte genaue Differenzierung notwendig.

Die autonomen Formen der Schilddrüsenerkrankungen haben eine steigende Prävalenz mit dem Lebensalter (Seck, 1997). So konnten die Ergebnisse der Studie zeigen, daß bei den operierten Patienten ein Altersgipfel um die 50 Jahre besteht, während bei den radiojodtherapierten Patienten ältere Patientenjahrgänge um die 75 Jahre zu verzeichnen sind. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Jahrelang wurde die Radiojodbehandlung mit dem Stigma der "Strahlenbelastung" behaftet. Langzeitstudien (Baxter, 1993) konnten jedoch zeigen, daß die Radiojodbehandlung gute Therapieergebnisse vorweist, ohne daß potentielle Strahlenschäden wie z.B. Leukämie oder Zweittumore in derselben sowie in der Folgegeneration auftreten. Dies hat dazu geführt, daß in Absprache mit der Sektion Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie eine Altersgrenze fallengelassen wurde. Als allgemeiner Konsens gilt ein Behandlungsalter außerhalb der Adoleszenz (Dietlein, 1999).

Der Organismus im höheren Lebensalter besitzt eine eingeschränkte Fähigkeit zur Gegenregulation, Toleranz und Anpassung sowohl auf somatische als auch auf psychische Einwirkungen, welchen die Patienten bei einem operativen Eingriff und der Narkose ausgesetzt sind. Die Indikation zur Schilddrüsenoperation ergeht daher nur zögerlich. Aus den Studiendaten läßt sich ermitteln, daß nur fünf Patienten operiert wurden, die am Tag der Operation ein Mindestalter von 80 Jahren aufwiesen. Eine Reduktion der Operationszeit sowie der Verzicht auf eine Intubationsnarkose könnten die allgemeinen Risiken eines chirurgische Eingriffs für den älteren Patienten minimieren. Eine Alternative für die relativ kreislaufbelastende generelle Narkose zeigte die Gruppe um Carditello mit dem Einsatz der Lokalanästhesie für die Schilddrüsenoperation (Carditello et al., 2000.). Sowohl Operationszeit als auch stationäre Verweildauer konnten deutlich verkürzt werden, so daß auch bei betagteren Patienten durch verbesserte biologische Bedingungen der allgemein gestiegenen Lebenserwartung genüge getan werden kann, um somit im hohen Alter die Indikation zur Schilddrüsenoperation großzügiger zu stellen.

4.2. Voraussetzungen für die Operation und die Radiojodtherapie

Für die Operation sowie für die Radiojodtherapie gelten unterschiedliche Behandlungsvoraussetzungen (Dobyns, 1973). Um eine individuelle Aktivitätskalkulation zu gewährleisten, erfolgt in zeitlich kurzem Abstand zur Therapie ein Radiojodspeichertest. Eine Sofortbehandlung kann nicht erfolgen (Khandani, 1999). Im Klinikum Ingolstadt wird der Radiojodtest ambulant in der Klinik für Nuklearmedizin durchgeführt. 56 % der Patienten setzten eine bestehende Thyreostase mindestens acht Tage vorher ab. Nur bei 29 % wurde der Test und anschließend die Therapie ohne spezielle Vorbereitung durchgeführt.

Die Arbeitsgruppe um Sabri vertritt ebenfalls die Meinung, daß es notwendig ist, die antithyreoidale Medikation abzusetzen, um eine Beeinflussung der Kinetik zu vermeiden bzw. um eine bessere Wirksamkeit der Radiojodtherapie zu erzielen (Sabri et al., 2001).

Andere Autoren jedoch (Körber, 2001) sehen keine nennenswerte Beeinflussung der Radiojodkinetik durch niedrig dosierte Thyreostatika.

Damit funktionell gesundes Schilddrüsengewebe geschont wird, bedarf es für die Behandlung mit Radiojod bei der autonomen Form der Schilddrüsenerkrankung einer TSH-Suppression; dies konnte in 92 % der Fälle gewährleistet werden.

Unter dem Aspekt von Operations- und Narkoserisiko spielen die metabolischen Einflüsse der Hyperthyreose auf das Herz-Kreislauf-System mit Abstand die wichtigste Rolle (Hehrmann, 1998). Patienten mit M. Basedow oder funktioneller Autonomie im euthyreoten Zustand weisen kein erhöhtes Operations- oder Narkoserisiko auf (Hermann, 1999), so daß für den Regelfall die Euthyreose durch thyreostatische Vorbehandlung herbeizuführen ist. Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß 36 % der Patienten einer thyreostatischen Medikation präoperativ bedurften, während in 48 % der Fälle auf eine spezielle Vorbehandlung verzichtet werden konnte.

Insgesamt waren 86 % der Patienten peripher euthyreot. Nur 11 % der operativ Behandelten hatten eine ungünstige präoperative Stoffwechselsituation mit einer manifesten Hyperthyreose.

4.3. Operationsformen und Komplikationen

Für die chirurgische Behandlung benigner Erkrankungen der Schilddrüse steht eine Vielzahl verschiedener Operationstechniken zur Verfügung, die sich allgemein an den jeweiligen morphologischen und funktionellen Gegebenheiten orientieren (Wagner, 1999). Darüber hinaus existieren Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (Dralle, 1999).

Das chirurgische Radikalitätsprinzip für die immunogene Hyperthyreose ist aufgrund der angestrebten Resultate präzise definiert und nahezu mit weltweiter Gültigkeit als Standard akzeptiert (Barakate, 2002). Entsprechend wurden im Klinikum Ingolstadt Patienten mit M. Basedow mit der Methode der "nearly total"- Resektion behandelt. Die Gruppe von Sugino konnte 1995 nachweisen, daß bei Schilddrüsenresten von mehr als 6 g das Risiko eines Hyperthyreoserezidivs mit 25 % deutlich höher war, als das bei Restgewebemengen von weniger als 4 g (9,3 %). Entsprechend ist im Literaturvergleich festzustellen, daß insbesondere in spezialisierten Zentren zunehmend weniger Schilddrüsengewebe bei der Operation zurückgelassen wird (Kasuga et al., 1990; Noh et al., 1994; Böttger et al., 1997). Anders verhält es sich für die uninodöse und multinodöse Struma mit den Formen der thyreoidalen Autonomie (Röher, 1991). Hier steht nicht nur allein die funktionelle Konsolidierung im Vordergrund. Für das operative Vorgehen sind vielmehr im Einzelfall zu formulierende Therapieziele erforderlich, wie die Beseitigung einer mechanischen Behinderung durch große Strumen und/oder Korrektur einer medikamentös nicht beherrschbaren Hyperthyreose. Dabei hat die intraoperativ-morphologische Inspektion einen entscheidenden Einfluß auf die weitere detaillierte Vorgehensweise (Rothmund, 1991). Das häufigste Resektionsverfahren in unserem operierten Kollektiv war mit 68 % die subtotale Thyreoidektomie beidseits als herkömmliches therapeutisches Verfahren (Röher, 1991). Seit Ende der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts erweist sich die "minimal-invasive" Schilddrüsenchirurgie bei der autonomen Knotenstruma mit nur gering vergrößerter Schilddrüse als ein ergänzendes Operationsverfahren mit deutlichem kosmetischen Vorteil ohne erkennbares Komplikationsrisiko (Miccoli, 1999).

Die Diskussion, welches chirurgische Verfahren letztendlich zur Anwendung kommt, sollte sich nach Art der Diagnose und an den zu erwartenden niedrigsten Komplikations- und Rezidivraten orientieren. Besondere Beachtung findet dabei die Parese des Nervus laryngeus recurrens. Das Risiko, den N. recurrens zu verletzen, steigt mit dem Ausmaß der Resektion (Weitensfelder, 1989). Zusätzlich zeigen sich Rezidiveingriffe nicht unproblematisch (Dralle, 1991). Bei den in unserem Patientenkollektiv überwiegend durchgeführten Eingriffen der subtotalen Resektion bei nodöser Struma wurde kein Rezidiv verzeichnet.

Lediglich bei der Immunhyperthyreose mit nahezu vollständiger Entfernung der Schilddrüse ergaben sich in 3 % der Fälle eine Wiedererkrankung. Als Ursache hierfür ist wohl der verbliebene Schilddrüsenrest zu sehen, der eine stoffwechselwirksame Immunreaktion provozierte. Zu diskutieren wäre ein primär gänzlich ablatives Behandlungskonzept mit der Kombination aus chirurgischer Intervention und Radiojodtherapie (Lorenz, 1999), welches bisher ein etabliertes Therapieverfahren bei Schilddrüsenmalignomen darstellt (Lin, 1998). Mit dieser Methode könnte die Rezidivquote auf nahezu 0 % minimiert werden.

Bei 4 % der Patienten ergab sich unmittelbar postoperativ eine einseitige Recurrensparese. In der Erfassung der Spätkomplikationen zeigte sich diese nicht mehr, so daß letztendlich von einer passageren Form auszugehen ist. Damit liegen die Werte im Bereich der Literaturangaben mit 0,0 bis 2,1 % für permanente Recurrensparese (Thomusch, 2000).

Eine Reduktion der passageren Recurrensparesen könnte die intraoperativ angewandte Recurrensidentifizierung mittels der Elektromyographie als Routinemonitoring bringen. Hemmerling und Mitarbeiter erbrachten im Jahre 2000 den Nachweis, daß das während der Operation durchgeführte Monitoring des N. recurrens eine sichere, zuverlässige und wenig invasive Methode ist, um intraoperativ den N. recurrens zu überwachen. So berichtet Lorenz et al., daß es seit Anwendung der Neurostimulation 1998 bei keinem ihrer Patienten, die wegen eines M. Basedow behandelt wurden, zu einer passageren oder permanenten Recurrensparese gekommen ist.

Ein zusätzlicher Vorteil wäre die genaue Differenzierung zwischen einer Intubations- bzw. operationsbedingten Nervenläsion.

Zu den weiteren kurzfristig nach der Operation aufgetretenen Komplikationen, die im zeitlichen Verlauf ohne ernsthafte Folgen für die Patienten blieben, gehörten Wundödeme in 2 % der Fälle, eine zervikale Einblutung mit 1 % sowie mit 2 % die vorübergehende Betreuung auf einer Überwachungsstation wegen allgemeiner Kreislaufinstabilität.

Wenn man die Schilddrüsenfunktion als postoperativen Komplikationsparameter außer acht läßt, so ergaben sich bei allen Patienten keine Spätkomplikationen. Die Rate der postoperativen passageren Hypokalzämien von 9 % ist relativ hoch. Lorenz et al. konnte 1999 nachweisen, daß mit steigendem Resektionsaussmaß eine erhöhte Inzidenz von Hypokalzämien zu verzeichnen ist. Zum anderen wird angenommen, daß die postoperative Hypokalzämie multifaktorielle Ursachen hat. So kann nach einer subtotalen Schilddrüsenresektion eine vorübergehende Insuffizienz der Nebenschilddrüsen vorliegen; konsekutiv resultiert eine verminderte Parathormonsekretion. Hinzu kommt ein vermehrter Kalziumbedarf des Knochens bei hyperthyreoter Stoffwechsellage (Demeester-Mirkine, 1992).

Ein kurzfristiger postoperativer Parathormonmangel könnte durch eine Substitution einer rekombinant hergestellten Variante des körpereigenen Parathormons in naher Zukunft die operationsbedingte passagere Hypokalzämie eindämmen. Das Medikament soll demnächst in Deutschland zugelassen werden. Klinische Studien müßten noch mit entsprechenden Fragestellungen vorausgehen.

4.4. Strahlenrisiko und Komplikationen der Radiojodtherapie

Bei der Behandlung der benignen Schilddrüsenerkrankung mit Radiojod entsprechen die jeweiligen Äquivalenzdosen für den Ganzkörper, das Knochenmark sowie der Gonaden, der Größenordnung der meisten röntgenologischen Untersuchungsverfahren, wie das Ausscheidungsurogramm oder die Computertomografie des Abdomens mit Kontrastmittel (Schicha und

Scheidhauer, 1996). Bei höherer Aktivitätsapplikation ist ein direkter Vergleich mit röntgenologischen Maßnahmen nicht mehr zulässig, eine entsprechende Risikobetrachtung ist erforderlich (Huysmans et al., 1994).

Das Todesfallrisiko für die Radiojodtherapie liegt nach nur theoretisch möglichen Berechnungen in einer Größenordnung von 1:10.000 und stellt somit ein "Risiko 4. Ordnung" dar (Schicha u. Scheidhauer, 1996). Für die Schilddrüsenoperation zeigt sich ein um den Faktor 10 erhöhtes Todesfallrisiko, also ein "Risiko 3. Ordnung" (Meng, 1992).

Für die Radiojodtherapie der nicht malignen Schilddrüsenerkrankungen werden in der Literatur in 4 bis 5 % der Fälle lokale Entzündungen im Sinne einer Strahlenthyreoiditis beschrieben (Becker et al., 1990). Symptome wie Schwellung, Rötung, Schmerzen und Überwärmung sind die Folge. Durch lokale Kühlung, z.B. mit einer Eiskravatte und Applikation von Antiphlogistika, ist dieses passagere Phänomen gut zu behandeln. Ein ausgeprägteres Beschwerdebild mit einer gefährlichen Einengung der oberen Luftwege kann es bei der Therapie von sehr großen Strumen geben (Biersack et al., 1991). Entsprechend können zum einen als vorbeugende Maßnahme Glukokortikoide in höherer Dosierung prätherapeutisch verabreicht werden, zum anderen kann eine periinterventionelle Intubation (Chakera, 2002) das Auftreten einer Trachealkompression verhindern. Bedingung hierfür ist jedoch eine permanente Analgosedierung. Vorteil gegenüber der Operation wäre immer noch die Nichtinvasivität.

Als Nebenwirkung kann sich bei der Behandlung der Immunhyperthyreose eine vorbestehende endokrine Orbitopathie in 15 bis 30 % der Fälle verschlechtern, wenn die Radiojodtherapie nicht ohne Kortikoidschutz durchgeführt wird (Bartalena et al., 1998).

In der gesamten Literatur werden nur in acht Fällen passagere Recurrenseparen nach erfolgter Radiojodtherapie beschrieben (Robsen, 1981). Diese zählen somit zu Raritäten unter den Nebenwirkungen. Das konnten auch die Studienergebnisse bestätigen.

Betrachtet man die schilddrüsenspezifische Stoffwechsellaage nach Radiojodbehandlung gesondert, so ergeben sich aus unserem Patientenkollektiv keine Hinweise auf Nebenwirkungen bzw. Komplikationen.

4.5. Schilddrüsenfunktion nach Radiojodtherapie und Operation

Als Parameter für den Behandlungserfolg der Radiojodtherapie kann die Bestimmung der Schilddrüsen-serologie herangezogen werden (Bell, 2000). Bei der Beurteilung und Interpretation der ermittelten Werte sind der M. Basedow und die funktionelle Autonomie gesondert zu betrachten, da für die Radiojodbehandlung der Immunhyperthyreose vielfach die Thyroablation mit konsekutiver Hypothyreose angewendet wird (Dietlein, 1999). Im Klinikum Ingolstadt wird für die Behandlung des M. Basedow ein funktionsoptimiertes und nicht ablatives Dosiskonzept angewendet. Somit kann die Gesamtheit der ermittelten posttherapeutischen Schilddrüsenwerte Auskunft über die Funktion der Schilddrüse nach Radiojodbehandlung geben.

In dem Patientenkollektiv hatten 78 % eine euthyreote Stoffwechsellaage. Vergleicht man mit Ergebnissen aus z.B. einer Sammelstatistik von Reiners (1992), in der 83 % der behandelten Patienten posttherapeutisch eine Euthyreose bei unterschiedlichen Formen der Thyreopathie aufwiesen, so wurden ähnlich gute Therapieergebnisse erzielt.

Von besonderer Bedeutung für den Erfolg der Radiojodtherapie ist eine ausreichend hohe Strahlendosis. Ermittelte Angaben aus mehreren Studien (Tosch et al., 1983; Heinze u. Bohn, 1987; Schicha, 1997) konnten belegen, daß es bei einer Dosiserhöhung von 300 Gy auf 400 Gy zu einem leichten Anstieg der Ausschaltquoten an Autonomien kommt, allerdings zu einem Preis einer Steigerung der Hypothyreosen von ca. 10 % auf 12 %. Für eine Schilddrüsenunterfunktion ergab sich aus den Studiendaten ein vergleichbarer Wert von 13 %. Somit kann die Radiojodtherapie mit dem verwendeten Dosiskonzept von 450 Gy in der Nuklearmedizin Ingolstadt als eine effektive Methode zur Beseitigung einer dysfunktionellen Schilddrüsenerkrankung bewertet werden.

Aufgrund der deutlich erhöhten operativ bedingten Morbidität bei Rezidivstrumen (Müller, 2001) sind aus chirurgischer Sicht die Therapieversager in erster Linie nicht die postoperativen Schilddrüsenunterfunktionen, sondern die Rezidivhyperthyreosen. Diese ergaben sich in unserem Patientenkollektiv nur in 3 % der Fälle. Allen gemeinsam war die Diagnose des M. Basedow, behandelt nach dem Verfahren der „nearly total“-Resektion. Verglichen mit Werten aus der Literatur (Kasuga et al., 1990; Noh et al., 1994; Böttger et al., 1997) mit Rezidivquoten von 3 bis 14 %, kann man schlußfolgern, daß das chirurgische Behandlungskonzept für die Immunhyperthyreose am Klinikum Ingolstadt eine effektive Methode darstellt.

Auffällig zeigt sich die relativ hohe Zahl von 67 % an postoperativen funktionellen Hypothyreosen. Ähnlich wie bei der Radiojodtherapie, bei der eine Beziehung zwischen Dosis und posttherapeutischer Unterfunktion zu beobachten ist, zeigt sich wohl das Resektionausmaß verantwortlich für eine entsprechende Schilddrüsenfunktion.

Geht man einerseits davon aus, daß eine postoperative Schilddrüsenunterfunktion nicht mehr als ein potentielles funktionales Rezidiv gesehen werden kann, so ergibt sich bezogen auf die Wiedererkrankung eine gute Erfolgsquote für die chirurgische Intervention, allerdings zu dem Preis einer lebenslangen Schilddrüsenhormonsubstitution, welche im Hinblick auf Compliance, soziale Gegebenheiten und unvorhersehbare Lebenssituationen bedenklich erscheint.

Andererseits kann die sich an den Leitlinien (Dralle, 1998) orientierende morphologiegerechte und funktionskritische Operationsstrategie die Zahl der funktionellen Hypothyreosen reduzieren, ohne daß ein Anstieg der Rezidivraten erfolgt. Anders als bei der klassischen subtotalen Resektion, bei der ein dorsal gelegener Schilddrüsenrest belassen wird, ist es das Prinzip der morphologie- und funktionskritischen Chirurgie, alle knotigen Veränderungen zu rezidieren.

Für das chirurgische Vorgehen sind eine gewisse Variabilität und eine entsprechende Vertrautheit in der Handhabung der hinter der Schilddrüse gelegenen Strukturen wie des N. recurrens und der Nebenschilddrüsen erforderlich (Wahl, 1998). Wo der Operateur trotz Kenntnis des präoperativen sonographischen Befundes sowie der Palpation des Schilddrüsenlappens Herdbefunde nicht erfaßt oder nach Knotenexzision die dorsalen thyreoidalen Strukturen nicht erkennt, kann die intraoperative Sonographie in solchen Zweifelsfällen zukünftig eine entscheidende Hilfe sein (Klammer, 2000).

4.6. Stationäre Aufenthaltsdauer für die Radiojodtherapie und Operation

Die Radiojodtherapie erfolgt für benigne Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland als Einzeitherapie und unter stationären Strahlenschutzbedingungen. Neben der gesetzlich vorgeschriebenen Entlassungsdosisleistung ist eine Mindestaufenthaltsdauer von 48 Stunden Bedingung. Bis Anfang 1999 galt ein Entlassungswert von 95 MBq ^{131}Jod . Entsprechend ergaben sich stationäre Verweilzeiten von durchschnittlich acht bis zehn Tagen (Schicha, 2002). Unsere Daten, die vor 1999 erhoben wurden, bestätigen die relativ langen Behandlungszeiten. Der überwiegende Patientenanteil hatte sogar eine Liegezeit zwischen neun und 15 Tagen in Kauf zu nehmen. Mit der neuen Gesetzgebung, die 1999 in Kraft trat, wurde eine Entlassungsgrenze von 250 MBq ^{131}Jod festgesetzt. Dies führte bundesweit zur einer drastischen Verkürzung der stationären Aufenthaltsdauer auf durchschnittlich vier bis fünf Tage oder sogar darunter (Schicha, 2002). Im Ausnahmefall kann bei medizinischer oder sozialer Indikation eine vorzeitige Patientenentlassung erfolgen. Dies ist nach einer Anzeige an die Aufsichtsbehörde bzw. durch deren Genehmigung möglich. Bisher ist es jedoch nicht vorgesehen, daß in Deutschland eine Radiojodtherapie wie in anderen europäischen Ländern, so z.B. der Schweiz und Österreich, durchgeführt werden kann.

Folgende Begründung rechtfertigt diese Vorgehensweise: Eine stationäre strahlenschutzkontrollierte Behandlung gewährleistet, daß die übrige Bevölkerung vor dem strahlenden Patienten geschützt wird. Die Mindestaufenthaltsdauer von zwei Tagen resultiert aus der Bioverteilung des Radiojods. In dieser Zeit wird der überwiegende Prozentsatz des ^{131}Jod , welches nicht in die Schilddrüse aufgenommen wurde, renal eliminiert und damit ausgeschieden. Über eine Abklinganlage kann eine Entsorgung stattfinden. Ein anderer wichtiger Aspekt ist die Qualitätssicherung. Nur unter stationärer Beobachtung kann z.B. die individuelle Strahlenwirkung auf den Patienten realisiert und gegebenenfalls therapeutisch reagiert werden. Fehler könnten so rechtzeitig erkannt und in Zukunft vermieden werden.

Ob und wann ein operierter Patient entlassen werden kann, wird durch eine Vielzahl von Parametern bestimmt. Es ist zunächst einmal der individuelle perioperative Verlauf zu berücksichtigen. So bestimmt der Umfang der Resektion das Ausmaß der Traumatisierung. Postoperativ sollten Wundheilung, Komplikationen, Kreislaufstabilität sowie allgemeines körperliches und psychisches Wohlbefinden in die Entlassungsbeurteilung mit einfließen. Nicht zuletzt ist es notwendig, das soziale Umfeld des Patienten zu berücksichtigen. Aus den ermittelten Daten konnte eine postoperative stationäre Verweildauer zwischen drei und 13 Tagen ermittelt werden. Der Durchschnitt der Patienten hatte nur einen Krankenhausaufenthalt von sechs Tagen. Verglichen mit den Zeiten für die Radiojodtherapie ergaben sich zum damaligen Zeitpunkt deutlich weniger Tage für die stationäre Verweildauer. Erst die Einführung der neuen Gesetzgebung mit höheren Entlassungsdoisisleistungen regulierte die beiden therapeutischen Verfahren auf etwa gleiche Aufenthaltszeiten im Krankenhaus. Aus dem Durchschnittsaufenthaltswert von sechs Tagen könnte im Sinne einer Ökonomisierung des chirurgischen und perioperativen Ablaufs eine Schilddrüsenstrategie entworfen werden. So könnten die Patienten für den Sonntagabend einbestellt, am Montag operiert und am Freitag entlassen werden. Der Wochenanfang wäre außer für Notfälle überwiegend für die Schilddrüsenchirurgie reserviert.

Sowohl ärztliches als auch pflegerisches Personal könnte sich entsprechend darauf einstellen und sich vorbereiten. Die Qualität würde durch eine gut eingeübte Routine nicht nur gesichert, sondern auch gesteigert werden.

4.7. Kostenvergleich für die Radiojodtherapie und Operation

Die Kosten für eine Radiojodtherapie zeigen sich in Abhängigkeit vom Strumavolumen, von der Genese der Hyperthyreose (Immunhyperthyreose, autonome Thyreopathie) und von den gesetzlich vorgeschriebenen Entlassungsrichtwerten. Seitdem die neuen Grenzwerte in Kraft getreten sind, können in Deutschland jährlich etwa 70.000 bis 80.000 Therapien benigner Schilddrüsenerkrankungen in autorisierten Behandlungszentren durchgeführt werden, eine mittlere stationäre Verweildauer von drei bis sechs Tagen vorausgesetzt (Reiners, 1999). Vergleicht man die Kosten für eine Radiojodtherapie mit der Fallpauschalenvergütung einer beidseitigen Strumaresektion, so ergeben sich Vorteile für die Radiojodtherapie bei einem Strumavolumen kleiner als 60 ml. Wenn das Schilddrüsengewebe größer als 60 ml mißt, sind keine wesentlichen Kostendifferenzen zu erwarten (Dietlein, 1997). Zudem ergaben verschiedene Analysen, daß im Fallpauschalensystem für eine Operation 2.500,00 Euro zu bezahlen sind, während für eine Radiojodtherapie Kosten von im Durchschnitt 1.500,00 bis 1.900,00 Euro anfallen (Schicha, 2002).

5. Zusammenfassung

Die chirurgische Behandlung der hyperthyreoten Thyreopathie hat generell eine hohe Erfolgsquote bei insgesamt niedrigen Komplikations- und Rezidivraten. Für die Therapie der funktionell relevanten Schilddrüsenautonomie kann das Resektionsverfahren der beidseitigen subtotalen Schilddrüsenresektion hinsichtlich der Rezidivvermeidung als sehr zuverlässig angesehen werden. Einschränkend ist eine postoperative Schilddrüsenunterfunktion anzunehmen. Die weitere Entwicklung und Anwendung neuer chirurgischer Techniken, wie der endoskopischen Schilddrüsenchirurgie, und der Routineeinsatz spezieller Hilfsmittel, wie das intraoperative Neuromonitoring, könnten zu einer funktions- und morphologiegerechteren Operationstechnik führen.

Anders verhält es sich für die operative Therapie des M. Basedow. Ziel der Behandlung sollte die gänzliche Ausschaltung potentiell funktionierenden Schilddrüsenorgans sein, um ein Rezidiv zu vermeiden. Dabei zeigte sich, daß das Radikalitätsprinzip konsequent angewendet werden sollte. Der Ausblick auf eine mögliche Zusammenarbeit zwischen Chirurgie und Nuklearmedizin im Sinne einer Kombinationstherapie könnte eine Chance darstellen, dieses Ziel von zwei sich ergänzenden Seiten her effektiv und komplikationsarm anzugehen.

Eine Operation der hyperthyreoten Schilddrüsenerkrankung bietet den Vorteil einer schnellen Behandlung mit geringer stationärer Verweildauer. Diesem stehen die relativ hohen Kosten für den chirurgischen Eingriff und dem Krankenhausaufenthalt gegenüber. In Zukunft könnte sich sogar das Verhältnis von Kosten zu Effizienz durch die Einführung eines diagnoseorientierenden Abrechnungssystems (DRG) nach Fallpauschalen dramatisch verschlechtern. Die Schilddrüsenoperation mit zusätzlichen Komplikationen könnte finanziell nicht mehr gedeckt werden. Entsprechend notwendig erscheint eine besondere Qualitätssicherung.

Die Radiojodtherapie ist, soweit absolute Kontraindikationen wie Schwangerschaft und Stillzeit nicht bestehen, eine sichere und nebenwirkungsarme Methode zur Behandlung der funktionell relevanten Schilddrüsenerkrankung. Während bei den autonomen Formen der Thyreopathie in der Regel ein funktionsoptimiertes Therapiekonzept angewandt wird, das bei etwa 78 % der Patienten zur Euthyreose führt, steht bei der Immunhyperthyreose das dosisabhängige ablative Therapiekonzept im Vordergrund, welches jedoch eine lebenslange Hormonsubstitution erfordert. Die Radiojodtherapie ist im Gegensatz zur Operation keine Sofortbehandlung. Prästationäre Untersuchungen und das teilweise Absetzen von Medikamenten müssen Bedingung für die eigentliche Therapie sein. Der Wirkungseintritt des radioaktiven Jods erfolgt erst nach einer gewissen Latenz von vier bis sechs Wochen. Im Sonderfall einer thyreotoxischen Krise kann es nötig sein, einen schnellen Wirkungseintritt zu erzielen, so daß nur eine Operation indiziert ist. Besteht eine endokrine Orbitopathie, kann durch peritherapeutische Applikation von steroidalen Antiphlogistika eine Progredienz vermieden werden. Aufgrund der geänderten Strahlenschutzvorschriften können die Patienten heute wesentlich früher als zu der Zeit der Studie entlassen werden. Die stationären Aufenthalte verkürzen sich jetzt auf durchschnittliche drei bis vier Tage.

Im Kostenvergleich zur Operation ist die Radiojodtherapie bei Vorliegen kleiner Strumen oder normal großer Schilddrüsen vorzuziehen. Die Behandlung mit Radiojod kann im Gegensatz zur Operation risikolos wiederholt werden. Somit bietet sie sich insbesondere nach nicht erfolgreichem operativem Eingriff an. In Zukunft könnte die Behandlung der Immunhyperthyreose auf dem Konzept der totalen Ablation, basierend auf einer Kooperation zweier unterschiedlicher, sich jedoch ergänzender Therapieverfahren, wegweisend sein. Ausgehend von dieser Studie sind Behandlungsalgorithmen für die hyperthyreote Thyreopathie entstanden (siehe Kapitel 5.1 und 5.2), die in Zukunft hilfreiche Bausteine für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Chirurgie und der Nuklearmedizin im Sinne einer gemeinsamen Schilddrüsenambulanz sein können.

5.1. Behandlungsalgorithmus für die Immunhyperthyreose

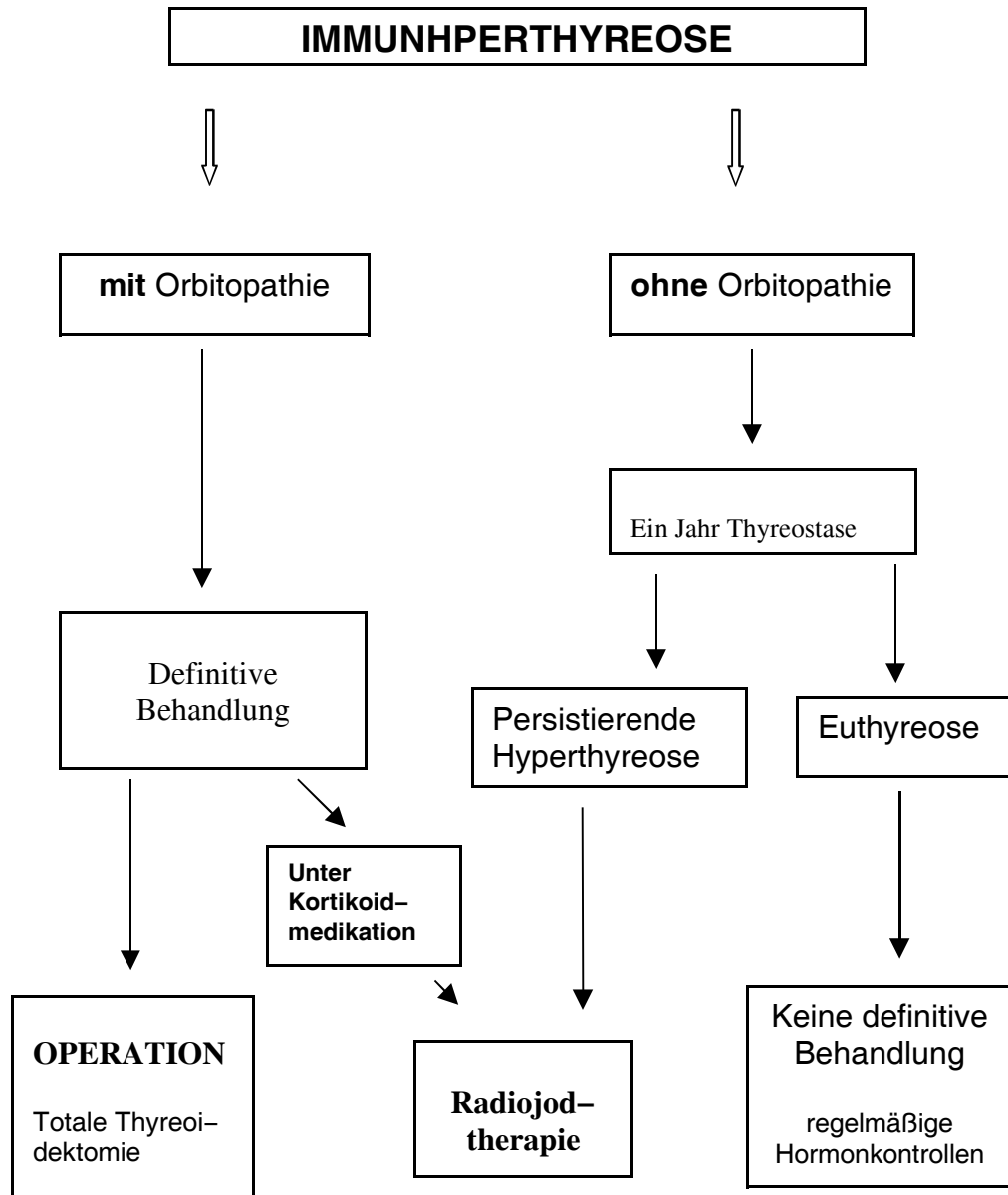


Abb. 22 Behandlungsalgorithmus bei der Immunhyperthyreose

5.2. Behandlungsalgorithmus für die autonome Thyreopathie

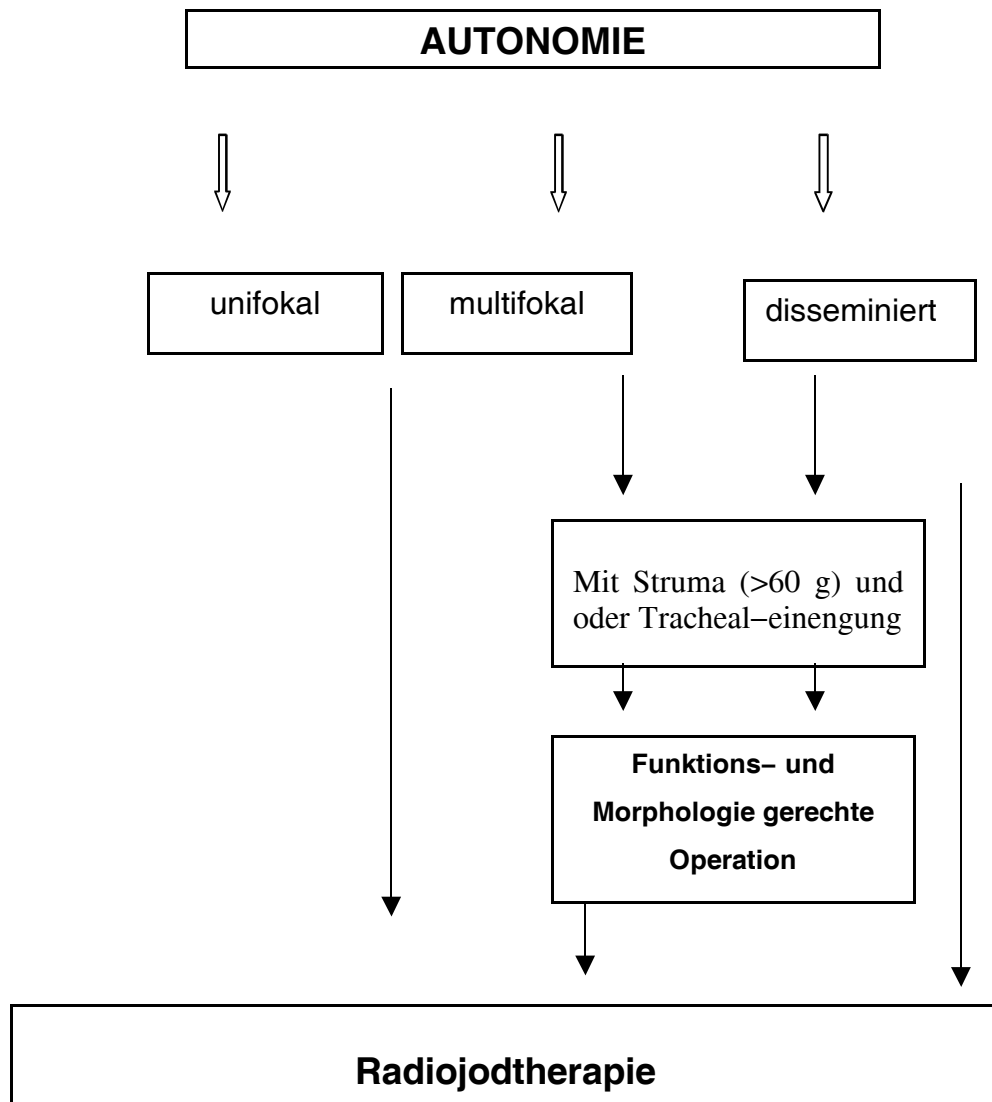


Abb. 23 Behandlungsalgorithmus bei der funktionell-relevanten Schilddrüsenautonomie. Allen Behandlungsoptionen geht voraus, daß kein Malignom- verdacht besteht

6. Literatur

1. Badenhop K, Siegmund T, Mosseler S, Wenske I, Donner H, Usadel KH. Genetic risk markers in Graves' disease. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 1999; 93:11–15.
2. Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough B, Robinson B, Delbridge LW. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ J Surg* 2002; 72:321–324.
3. Bartalena L, Marcocci C. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73–78.
4. Baxter MA, Stewart PM, Daykin J, Sheppard MC, Franklyn JA. Radioiodine therapy for hyperthyroidism in young patients: perception of risk and use. *Q J Med* 1993; 86:495–499.
5. Bell E, Grünwald F. Radiojodtherapie bei benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Berlin, Springer-Verlag, 2000.
6. Becker W, Hohenberger N, Wolf F. Nebenwirkungen und Risiken bei der Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen. *Nuklearmediziner* 1990; 13:273–280.
7. Biersack HJ, Bockisch A, Niemeyr M. Indikation zur Radiojodtherapie. *Krankenhausarzt* 1991; 64:303–306.
8. Bogazzi F, Aghini-Lombardi F, Cosci C, Lupi I, ML, Miccoli P, Basolo F, Pinchera A, Bartalena L, Braverman LE, Martino E. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery* 2002; 132:1114–1117.
9. Böttger T. Morbus Basedow: Thyreoidektomie oder subtotale Resektion. *Zentralbl Chir* 1997; 122:231–235.
10. Buhr J, Runke N. Operationskurs Schilddrüse: Pathophysiologie und operative Technik. Berlin, Blackwell Wissenschafts Verl, 1995.
11. Carditello A, Barresi P, Mondello B, Monaco F, Mule V, De Leo G, Monaco M, Spinelli F. Thyroid surgery in assisted local anesthesia. *G Chir* 2000; 21:303–305.
12. Crivellaro C, Oberhofer R, Leimgruber K, Amor H. Graves' disease: Clinical features and treatment results. *Acta Med Austriaca* 2001; 28:47–51.
13. CAEK. Leitlinien zur Therapie der benignen Struma. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1998; 3.
14. Chakera A, van Heerden PV, van der Schaaf A. Elective awake intubation in a patient with massive multinodular goitre presenting for radioiodine treatment. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30:236–239.
15. Charrie A, Mesnard X, Tourniaire J. Analytical evaluation of third generation TSH assay: Application to the exploration of thyrotropin suppression in differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60:40–44.
16. Chao CS, Sheu WH. Graves' disease presented as painful goiter. *Horm Res.* 2002; 57:53–56.
17. Clerici T. Chirurgische und nuklearmedizinische Behandlung der Hyperthyreose. *Schweiz Med Wochenschrift* 1995; 125:1546–1555.

18. Del Prete S, Russo D, Caraglia M, Giuberti G, Lupoli G, Abbruzzese A, Capasso E. Percutaneous ethanol injection of autonomous thyroid nodules with a volume larger than 40 ml: Three years of follow-up. *Clin Radiol* 2001; 56:895–901.
19. Demeester–Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992; 127:854–858.
20. Derwahl M, Manole D, Sobke A, Broecker M. Pathogenesis of toxic thyroid adenomas and nodules: relevance of activating mutations in the TSH–receptor and Gs–alpha gene, the possible role of iodine deficiency and secondary and TSH–independent molecular mechanisms. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:6–9.
21. Dietlein M et al. Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik. *Nuklearmedizin* 1999; 38:215–218.
22. Dietlein M, Geckle L, Overbeck T. Kostenminimierungsstudie zur definitiven Therapie der Hyperthyreose: Vergleich zwischen Strumaresektion und Radiojodtherapie *Nuklearmedizin* 1997; 36:150–156.
23. Doi SA, Loutfi I, Al–Shoumer KA. A mathematical model of optimized radioiodine–131 therapy of Graves–hyperthyroidism. *BMC Nucl Med* 2001; 1:1.
24. Dobyns BM. Radioiodine versus thyroidectomy for hyperthyroidism. *Del Med J* 1973; 45:300–303.
25. Dralle H. Grundlagen der Chirurgie: Leitlinien zur Therapie der benignen Struma. *Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie* 1998; 3.
26. Dralle H, Pichlmayr R. Risikominderung bei Rezidiveingriffen wegen benigner Struma. *Chirurg* 1991; 62:169–175.
27. Gimondo P, Mirk P, Messina G, Pizzi G, Tomei A. The role of ultrasonography in thyroid disease. *Minerva Med* 1993; 84:671–680.
28. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:339–360.
29. Hehrmann R. Schilddrüsenerkrankungen. Jena, New York, Stuttgart, G. Fischer 1999.
30. Heinzen HG, Bohn U. 131–Jod Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse *Dtsch Med Wschr* 1987; 112:1073–1079.
31. Hemmerling TM, Schurr C, Dern S, Schmidt J. Intraoperative elektromyographische Recurrensidentifizierung als Routinemaßnahme. *Chirurg* 2000; 71:545–550.
32. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998; 338:1438–1447.
33. Hermus AR, Huysmans DA. Diagnosis and therapy of patients with euthyroid goiter. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144:1623–1627.
34. Hermann M, Roka R, Richter B. Reoperation as treatment of relapse after subtotal thyroidectomy in Graves disease. *Surgery* 1999; 125:522–528.
35. Heymann WR. Potassium iodide and the wolff–chaikoff effect: relevance for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:490–492.
36. Hintze G. Struma. *Internist (Berl.)* 1993; 34:987–1001.
37. Hörmann R. Schilddrüsenkrankheiten: Leitfaden für Praxis und Klinik. Berlin Blackwell Wiss.–Verl 2 Aufl 1998.

38. Holzapfel HP; Lamesch P; Georgi P; Paschke R. Therapie der uni- oder multifokalen Schilddrüsenautonomie. Deutsches Ärzteblatt 2000; 21: A-1463 / B-1245 / C-1168.
39. Horn A, Vosberg H, Hermann W. Schilddrüse konkret: Rationelle Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. Stuttgart, Thieme, 1999.
40. Horster FA. Pathogenese, Diagnose und Therapie der Hyperthyreose. Z Ärztl Fortbild 1995; 89:33–39.
41. Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, van den Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, Corstens FH. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. J Nucl Med 1996; 37:2072–2079.
42. Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, Iida F. Clinical evaluation of the response to surgical treatment of Graves' disease. Surgery 1990; 170:327–330.
43. Khandani A, Schicha H. Zweizeitige Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen während eines stationären Aufenthaltes: Beobachtungen an 100 Patienten. Nuklearmedizin 1999; 38:140–143.
44. Kim H, Lee TH, Hwang YS, Bang MA, Kim KH, Suh JM, Chung HK, Yu Y, Lee KK, Kwon OY, Ro HK, Shong M. Methimazole as an antioxidant and immunomodulator in thyroid cells: Mechanisms involving interferon- γ signaling and H_2O_2 scavenging. Mol Pharmacol 2001; 60:972–980.
45. Klammer F, Bauer C, Stremmel W. Standardized morphology-adjusted resection in treatment of benign nodular struma. Chirurg 2000; 71:1251–1255.
46. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? Eur J Nucl Med 2001; 28:1360–1364.
47. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: Comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland, Denmark and Iceland. J Intern Med 1991; 229:415–420.
48. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. Thyroid 1998; 8:909–913.
49. Lin JD, Kao PF, Chao TC. The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. Br J Radiol 1998; 71:307–313.
50. Lorenz K, Dralle H. Chirurgische Therapie des Morbus Basedow. Z ärztl Fortbildung Qual Sich 1999; 93:57–60.
51. Mann K, Dressler J, Joseph K, Leisner B, Reiners C. Rationelle Therapie in der Endokrinologie. In: Schilddrüse. Thieme Stuttgart, New York 1997; 35–102.
52. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. Thyroid 2001; 11:501–510.
53. Meng W¹. Schilddrüsenerkrankungen: Pathophysiologie–Diagnostik–Therapie. 3 Aufl. Gustav Fischer Verlag (Stuttgart) 1992.
54. Meng W². Schilddrüsenerkrankungen. Urban & Fischer Verlag 4. Auflage München, Jena 2002.

55. Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: Clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:29–36.
56. Miccoli P, Berti P, Conte M. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: Preliminary report. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:849–851.
57. Mikosch P, Wartner U, Kresnik E, Gallowitsch HJ, Heinisch M, Dinges HP, Lind P. Results of preoperative ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of solitary thyroid nodules as compared with the histology: A retrospective analysis of 538 patients. *Nuklearmedizin* 2001; 40:148–154.
58. Mödl B, Nentwich K, Hitzler HJ, Pfafferott C, Lorch R, Keller E. Hyperthyreose durch HCG-Exzess bei Blasenmole. In: Seibel M J, Weinheimer B, Ziegler R. (Hrsg.) *Die Schilddrüse und ihre Beziehung zum Organismus 14. Konferenz über die menschliche Schilddrüse*. Walter de Gruyter; Berlin, New York. 2000; 148–157
59. Müller PE, Jakoby R, Heinert G, Spelsberg F. Surgery for recurrent goitre: Complications and their risk factors. *Eur J Surg* 2001; 167:816–821.
60. Noh S, Soh E, Perk C, Lee K. Evaluation of thyroid function after bilateral subtotal thyroidectomy for Graves'disease. *Yonsei. Med J* 1994; 35: 177–183.
61. Pickardt CR, Scriba PC. Was erwartet der Internist vom Chirurgen bei Operationen gutartiger Schilddrüsenerkrankungen? *Chirurg* 1991; 62:157.
62. Pfannenstiel P, Hotze L. *Schilddrüsenerkrankungen – Diagnose– und Therapie*. Berliner Med Verl Anst 1999.
63. Ramos CD, Wittmann DE, Etchebehere EC, Tambascia MA, Silva CA, Camargo EE. Thyroid uptake and scintigraphy using 99m-Tc pertechnetate: Standardization in normal individuals. *Sao Paulo Med J* 2002; 120:45–48.
64. Reichmann I, Frilling A, Hörmann R, Krause U, Broelsch CE. Klinik und Forschung: Frühoperation als Behandlungsmaßnahme der thyreotoxischen Krise. *Chirurg* 2001; 72:402–407.
65. Reiners C¹. Praxisbezogene Schilddrüsendiagnostik: Nuklearmedizinische Methoden. *Med Welt* 2001; 52:59–70.
66. Reiners C², Lassmann M. Radioiodine (¹³¹I) treatment of hyperthyroidism: Radiation protection and quality assurance. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:683–685.
67. Reiners C³. Radioiodine therapy of Graves' disease: Quality assurance and radiation protection. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 1999; 93:61–66.
68. Reinhardt M, Emrich D, Krause T, Bräutigam P, Nitzsche E, Blattmann H, Schümichen C, Moser E. Improved dose concept for radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy. *Eur J Endocrinol* 1995; 132:550–556.
69. Röher HD, Horster FA, Frilling A, Goretzki PE. Morphologie und funktionsgerechte Chirurgie verschiedener Hyperthyreoseformen. *Chirurg* 1991; 62:176–181.
70. Robsen AM. Vocal-cord paralysis after treatment of thyreotoxicosis with radioiodine. *Br J Rad* 1981; 54:832.
71. Rothmund M, Zielke A. Der solitäre Schilddrüsenknoten: Befundgerechte Operation *Chirurg* 1991; 62:162–168.

72. Sabri O, Zimny M, Buell U. Influence of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:160–161.
73. Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, Angeli A, Orlandi F. Galectin-3 as a presurgical immunocyto-diagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5152–5158.
74. Saleh A, Cohnen M, Furst G, Godehardt E, Modder U, Feldkamp J. Differential diagnosis of hyperthyroidism: Doppler sonographic quantification of thyroid blood flow distinguishes between Graves' disease and diffuse toxic goiter. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110:32–36.
75. Saller B, Mann K. Diagnose der latenten Hyperthyreose. *Internist* 1999; 40:112.
76. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: The early history. *Thyroid* 1997; 7:163–176.
77. Schicha H¹, Dietlein M. Graves disease and toxic nodulär goiter: Radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 2002; 41:63–70.
78. Schicha H² und Scheidhauer M. Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen. In: Büll U, Schicha H. *Nuklearmedizin*. Thieme, Stuttgart, New York 1996.
79. Schumm–Draeger P. Aktuelle Aspekte der Pathogenese: Diagnostik und Therapie der Schilddrüse. *Kliniker* 1999; 5: 28.
80. Seck T, Scheidt–Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Prevalence of thyroid gland dysfunctions in 50– to 80–year–old patients: An epidemiologic cross–sectional study in a southwestern community. *Med Klin* 1997; 92:642–646.
81. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61:1047–1052.
82. SSK. Strahlenschutzgrundsätze für die Radiojodtherapie: Empfehlung der Strahlenschutzkommission. *Bundesanzeiger* 1997; 68:4–769.
83. Spelsberg F, Nergerle T, Ritter M. *Die Schilddrüse in Klinik und Praxis*. Johann Ambrosius Barth Verlag 2000.
84. Sugino K, Mimura T, Ozaki O, Kure Y. Early recurrence of hyperthyroidism in patients with graves disease treated by subtotal thyroidectomy. *Wld J Surg* 1995; 19:648–652.
85. Thomusch O, Machens A, Sekulla C. Multivariate Analysis of Risk Factors for Postoperative Complications in Benign Goiter Surgery: Prospective Multicenter Study in Germany. *World J Surg* 2000; 24:1335–1341.
86. Tosch U, Moser E, Büll U. Ergebnisse der Radiojodbehandlung autonomer Schilddrüsenadenome unter Berücksichtigung regionaler Jodkinetik und paranodulärer Speicherung. *Nucl–Med* 1983; 22:187–191.
87. Uchimura K, Itoh M, Yamamoto K, Imamura S, Makino M, Kato T, Fujiwara K, Sawai Y. The effects of CD 40– and interleukin (IL–4)–activated CD 23+ cells on the production of IL–10 by mononuclear cells in Graves' disease: the role of CD8+ cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:308–312.
88. Wagner PK. Taktik und Technik der partiellen Schilddrüsenresektion. *Chirurg* 1999; 70:980–986.

89. Wahl RA, Rimpl I. Selektive Chirurgie der Knotenstruma: Abhängigkeit des Risikos der Recurrensparese von Darstellung und Manipulation des Nerven. Langenbecks Arch Chir Kongressbericht 1998; 1051–1054.
90. Wallaschofski H, Orda C, Georgi P, Miehle K, Paschke R. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of TSH-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter. Horm Metab Res 2001; 33:504–507.
91. Weber C, Scholz GH, Lamesch P, Paschke R. Thyroidectomy in iodine induced thyrotoxic storm. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107:468–472.
92. Weitensfelder W, Lexer G, Aigner H. Die langfristige laryngoskopische Nachkontrolle bei Einschränkung der Stimmbandmotilität nach Strumaoperation. Chirurg 1998; 60:29.

7. Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. M. M. Linder, Ingolstadt für die Überlassung des Themas der vorliegenden Doktorarbeit aussprechen. Er unterstützte mich zu jedem Zeitpunkt bei der Erstellung der Dissertation und stand mir mit Rat und Tat sowie mit seiner freundlichen Art zur Seite.

Herrn Chefarzt Dr. med. Picker, Ingolstadt schulde ich Dank dafür, daß er mir seine gesammelten Archivdaten auf speziellen Rechnerprogrammen über die Radiojodtherapie zur Verfügung stellte.

Ein weiteres Dankeschön geht an meine ehemalige Arbeitskollegin Frau Dr. Michaela Schlehaider, Ingolstadt für die freundliche und kollegiale Unterstützung.

Meiner Frau Sibylle Wonsak und meiner Tochter Elena Wonsak gebühren liebevoller Dank für Ihre unermüdliche Geduld, die sie immer aufbrachten, auch wenn bereits mein eigener Geduldsfaden gerissen ist.

Darüberhinaus möchte ich mich bei meinem Freund Daniel Schachinger bedanken, der mir Raum und Möglichkeiten gab diese Dissertation zu finalisieren.

8. Lebenslauf

Daten zur Person:

Name: Andreas Wonsak
Geburtsdatum: 23.10.1965
Geburtsort: Lübeck

Schul Ausbildung:

1972 – 1976 Grundschole in Lübeck
1976 – 1983 Realschole in Lübeck
1983 – 1986 Humanistisches "Ernestinen–Gymnasium" in Lübeck

Zivildienst:

09/86 – 04/88 Pflege–und OP–Tätigkeit im städtischen Krankenhaus
Lübeck

Studium:

1988 – 1994 Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu
Lübeck
1994 – 1995 Praktisches Jahr an der Ludwigs–Maximilian–
Universität, München

Berufstätigkeit:

11/95 – 01/97 Arzt im Praktikum in der Klinik für Allgemein–, Thorax–,
Viszeral– und Gefäßchirurgie im Klinikum Ingolstadt bei
Prof. Dr. med. M. M. Linder
02/97 – 04/97 Arzt im Praktikum im Institut für Nuklearmedizin im
Klinikum Ingolstadt, Chefarzt Dr. med. D. Picker
05/97 – 02/01 Assistenzarzt im nuklearmedizinischen Institut des
Klinikums Ingolstadt
Seit 03/01 Facharzt für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum
Dresden